
gesamte
experimentelle
Medizin
9
1918




THE LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF MINNESOTA
OMNIBUS ARTIBUS
CLASS B610.5
BOOK Z3e





Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin

Herausgegeben von

E. Abderhalden-Halle, **E. Enderlen**-Würzburg, **C. v. Noorden**-Frankfurt a. M., **E. Payr**-Leipzig, **C. Frh. v. Pirquet**-Wien, **F. Sauerbruch**-Zürich, **A. Schittenhelm**-Kiel, **W. Straub**-Freiburg, **W. Trendelenburg**-Tübingen, **P. Uhlenhuth**-Straßburg

Sechster Band

Mit 144 Textabbildungen, 19 Kurven und 17 Tafeln

Redigiert

von

C. von Pirquet und **W. Trendelenburg**



Berlin

Verlag von Julius Springer

1918

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.



Autorenverzeichnis.

(Aus der chirurgischen Klinik in Innsbruck [Vorstand: Prof. Dr. H. v. Haberer] und dem Institut für pathologische Histologie und Bakteriologie in Wien [Vorstand: Prof. Dr. O. Stoerk].)

Über die gestielte Nebennierentransplantation.

Von

Prof. **v. Haberer** (Innsbruck) und Prof. **Stoerk** (Wien).

Mit 2 Textabbildungen und 1 farbigen Tafel.

(Eingegangen am 5. Juli 1917.)

Als der eine von uns (H.) seinerzeit der Frage näher treten wollte, ob es vielleicht durch experimentelle Verlagerung der Nebenniere in die Niere bei Tieren gelingen könne Grawitz sche Tumoren zu erzeugen, war es von vornherein klar gewesen, daß diese Untersuchungen aus einem experimentell-operativen und einem anatomisch-histologischen Teil zu bestehen hätten. Zur einwandfreien Beurteilung der anatomischen und der mikroskopischen Befunde, insbesondere auch zur Ausschaltung einer, wenn auch ungewollten, subjektiven Deutung derselben erschien es von besonderem Wert, einen pathologischen Anatomen zur Mitarbeit heranzuziehen. Der andere von uns (St.), seit Jahren mit dem Studium der Grawitzschen Nierentumoren beschäftigt, interessierte sich lebhaft für die Fragestellung und so ergab sich unsere Arbeitsgemeinschaft mit entsprechend abgeteiltem Arbeitsgebiet.

Auf diese Weise kam es zur Abfassung von vier Einzelpublikationen[1-4], die teils von dem einen von uns allein (H.), teils als gemeinsame Arbeiten veröffentlicht wurden.

Ihr Erscheinen liegt bis zu 10 Jahren zurück; da wir mit dem Vorliegenden auf das gleiche Thema zurückzukommen beabsichtigen, wird es sich wohl empfehlen einen Teil der Ergebnisse der früheren Arbeiten

[1]) v. Haberer, Experiment. Verlagerung der Nebenniere in die Niere. Archiv f. klin. Chir., **86**.

[2]) Stoerk u. v. Haberer, Über das anatom. Verhalten intrarenal eingepflanzten Nebennierengewebes. Archiv f. klin. Chir., **87**.

[3]) Stoerk u. v. Haberer, Beitrag zur Morphologie des Nebennierenmarkes. Archiv f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch., **72**, 1908.

[4]) v. Haberer, Die gestielte Nebennierentransplantation und ihre Endresultate. Archiv f. klin. Chir., **94**.



in Kürze wieder anzuführen, um die Beziehung unserer Ausführungen zu den seinerzeitigen Mitteilungen herzustellen und ermüdende Zitierungen und Hinweise zu ersparen.

Mit Rücksicht auf die Ausgangsfrage sei gleich zum Beginne dieser rekapitulierenden Zusammenfassung die Feststellung angeführt, daß sich uns aus einem Materiale von 104 Einpflanzungen der Nebenniere in die Niere, an 86 Versuchstieren ausgeführt, nicht ein einziges Mal Bilder ergeben haben, die auch nur entfernt an das Bild Grawitzscher Tumoren hätten erinnern können — ein Umstand, der eine besondere Beleuchtung durch anderweitige Untersuchungen des einen von uns (St.) erfährt: Untersuchungen über die Histogenese der Grawitzschen Nierengeschwülste des Menschen, bei welchen sich ergeben hatte, daß die Lehre von der genetischen Beziehung dieser Geschwülste zu versprengten Nebennierenrindenanteilen unhaltbar sei[1]).

Auf die Technik der gestielten Nebennierentransplantation sei hier nicht nochmals eingegangen, sie ist in der ersten der vier angeführten Arbeiten (H.) („Experimentelle Verlagerung der Nebenniere in die Niere") genau geschildert und an Abbildungen erläutert worden. Veranlassung zur gestielten Transplantation der Nebenniere, d. h. zur Transplantation des Organes unter Erhaltung eines ernährenden Gefäßstieles, hatte das Studium der Literatur gegeben. Aus diesem hatte sich nämlich in einwandfreier Weise ergeben, daß bei der freien Transplantation der Nebenniere der verpflanzte Anteil fast regelmäßig zugrunde geht; denn die bis dahin mitgeteilten spärlichen positiven Befunde lassen vielfach keinen sicheren Schluß auf tatsächliches Überleben des verpflanzten Organes bzw. Organstückes zu, zumal die Beobachtungszeit dabei auch im allgemeinen eine zu kurze war (vgl. die in der oben zitierten ersten der vier Arbeiten angeführten Literaturangaben bis 1907).

Die Versuchsgruppen — als Versuchstiere wurden vorzüglich Hunde, nur wenige Katzen und Kaninchen verwendet — umfassen teils einseitige, teils doppelseitige Transplantationen der Nebenniere in die Niere. Zum Teil wurde so verfahren, daß nach einseitiger Nebennierentransplantation die zweite Nebenniere entweder allein oder zusammen mit der gleichseitigen Niere exstirpiert wurde. In einer letzten Versuchsgruppe wurde zuerst die beiderseitige Transplantation der Nebennieren in die Nieren vorgenommen und später dann die eine Niere mit der in sie eingepflanzten Nebenniere exstirpiert.

Bei diesen Versuchen wurde insbesondere auch die Frage der Funktionstüchtigkeit der transplantierten Nebennieren in Betracht gezogen. Gemäß der im vorgehenden in Kürze angeführten Versuchsanordnung

[1]) Stoerk, Zur Histogenese der Grawitzschen Nierengeschwülste. Zieglers Beitr. 43, 1908.



ließ sich, insbesondere an den Tieren mit einseitiger Exstirpation der Nebenniere, ein Urteil über die volle Funktionstüchtigkeit der verbliebenen (in die zugehörige Niere eingepflanzten) Nebenniere gewinnen, weil ja diese Tiere zum Schlusse eben nur mit dieser einen eingepflanzten Nebenniere ihr Auskommen finden mußten.

Es ergaben sich folgende Feststellungen: Die gestielte Nebennierentransplantation gibt in 50% der Versuche funktionell und anatomisch einwandfreie, bleibende Resultate; die Tiere können mit einer einzigen, in die Niere verpflanzten Nebenniere ohne Ausfallserscheinungen dauernd am Leben erhalten werden. Die Marksubstanz, welche für die Funktion der Nebenniere ebenso wichtig ist wie die Rindensubstanz, überlebt nach gelungener Transplantation genau so wie die Rindensubstanz.

Die Markbefunde waren besonders zu betonen, weil es keinem der früheren Experimentatoren tatsächlich gelungen war, das Überleben der Marksubstanz nach Nebennierentransplantation zu erzielen; unsere diesbezüglich nunmehr *positiven* Ergebnisse waren eindeutig als Erfolge der *gestielten* Transplantation anzusprechen. Weiters bestätigten unsere funktionellen Versuchsergebnisse die Tatsache, daß der Rindensubstanz *allein* eine vollwertige Funktion im Sinne der Lebensfähigkeit des Versuchstieres auf die Dauer *nicht* zukommt. Bezüglich des quantitativen Erfordernisses an Nebennierengewebe zur Lebensfähigkeit des Tieres hatten wir bei diesen Versuchen eine untere Grenze kennen gelernt: es war in diesem Sinne etwas mehr als die Hälfte *einer* normalen Nebenniere nötig. In jedem Falle von zuweitgehendem Defekt an Nebennierensubstanz kommt es zu einem ganz typischen Symptomenkomplex, der mit dem Tode des Versuchstieres endet, und der als spezifischer Ausdruck des Nebennierenausfalles aufzufassen ist. Dieser Symptomenkomplex besteht vornehmlich in allgemeiner Mattigkeit des Tieres mit stark herabgeminderter, schließlich aufgehobener Freßlust, rapider Abmagerung und spastisch paretischen Erscheinungen an den hinteren Extremitäten. Häufig tritt auch Hornhauttrübung auf.

Aus dieser umfänglichen Versuchsreihe hatte sich für die anatomische und mikroskopische Untersuchung ein fast überreiches Material an *lebensfrisch gewonnenen*, normalen und veränderten Nebennieren ergeben, über dessen Bearbeitung und Ergebnisse wir in der an zweiter Stelle angeführten Arbeit („Über das anatomische Verhalten intrarenal eingepflanzten Nebennierengewebes") berichteten. Aus ihren Schlußsätzen sei das Nachfolgende angeführt: „Eine im Sinne günstiger Ernährung geeignete Einpflanzungsmethode in die Niere bewahrt einen Teil der Nebenniere, und zwar sowohl der Rinde, als auch des Markes, vor dem Untergang. Aus diesem Rest bildet sich bei bleibend günstigen Ernährungsbedingungen durch vollkommenen Neu- und

1*



Umbau ein neues Organ, welches funktionell und in vielen Strukturdetails mit der physiologischen Nebenniere übereinstimmt, in manchen morphologischen Einzelheiten aber in charakteristischer Weise vom Paradigma abweicht. Die Proliferation, der Um- und Neubau der Rindenzellenverbände schafft histologische Bilder, welche vollkommen mit den sogenannten Adenomen der Nebennierenrinde des Menschen und des Tieres übereinstimmen. Eine Übereinstimmung mit den Bildern der Grawitzschen Nierengeschwülste weisen diese Formationen nicht auf."

Bei diesen Untersuchungen waren wir auch in eingehender Weise dem Verhalten des Markgewebes insbesondere mit Hinblick auf die Frage nachgegangen, inwieweit sekretorische Vorgänge etwa zu morphologischem Ausdruck kämen. Unsere diesbezüglichen Befunde haben wir in der an dritter Stelle angeführten Arbeit („Beiträge zur Morphologie des Nebennierenmarks") mitgeteilt, und sind dort insbesondere auch zu der Anschauung gelangt, daß die Granula des Markzellenprotoplasmas mit den Granulis in den Bluträumen des Markbereichs nicht identisch sind, resp. daß die Markzellengranula nicht in die Gefäßlumina ausgeschieden werden, sondern, daß die Granula Struktureinheiten des Markzellenprotoplasmas darstellen, welche möglicherweise als Träger eines Chemismus aufzufassen sind, dessen Produkt als das eigentliche Sekretionsprodukt der Markzellen anzusprechen wäre und etwa auf dem Diffusionswege durch die Capillarwände in das Serum übertritt. Das flüssige Sekretionsprodukt ist nach unserer Ansicht der eigentliche Träger der Chromreaktion der Markzellen, die Granula nur in ihrer sekretorischen Phase, wo sie eben chromaffine Substanz bilden. Als offenkundigen Ausgang des Sekretionsvorganges konnten wir, namentlich im hypertrophen und hypersekretorischen Mark, eine eigentümliche Protoplasmasucculenz, die schließlich in das Bild einer Art Vakuolisierung übergehen kann, nachweisen. Als ein charakteristisches morphologisches Kriterium hypertrophischer Nebennieren sahen wir, namentlich beim Hund, eine auffällig ausgeprägte alveoläre Gruppierung der Markzellen. Als erwähnenswerter Nebenbefund wäre auch das unzweifelhafte Auftreten hypertrophischer Vorgänge an der Nebenniere im Sinne einer Reaktion auf vermehrte funktionelle Inanspruchnahme bei Menstruation und Gravidität anzuführen.

Es war uns vom Beginne unserer Versuche an klar gewesen, daß speziell zur Beurteilung der Funktionstüchtigkeit des intrarenal eingepflanzten Nebennierengewebes eine möglichst lange Beobachtungszeit erforderlich sei. In diesem Sinne hatte die Beobachtungsdauer (und damit das Alter der mikroskopisch untersuchten Implantate) alle Zwischenstufen, angefangen von 24 Stunden zunächst bis zu 4 Monaten umfaßt. Überdies war aber noch eine Reihe operierter

Tiere zwecks weiterer Beobachtung am Leben gelassen worden. Die vitalen und postmortalen Befunde bei dieser Reihe hat dann der eine von uns (H.) in der letzten der eingangs angeführten Arbeiten mitgeteilt („Die gestielte Nebennierentransplantation und ihre Endresultate"). Hatten die Tiere bloß noch eine Nebenniere (in die gleichnamige Niere eingepflanzt), während die zweite Nebenniere (lange Zeit vorher) exstirpiert worden war, und waren solche Tiere am Leben geblieben, so mußte die Exstirpation der Niere samt der in sie verpflanzten Nebenniere unbedingt den Tod des Versuchstieres nach sich ziehen, falls nicht etwa im Gegensatz zu unseren diesbezüglichen Erfahrungen mittlerweile akzessorische Nebennieren kompensatorisch zu entsprechendem Parenchymausmaß herangewachsen sein sollten. Mit der Beantwortung dieser Frage nach dem Verhalten eventueller akzessorischer Nebennieren schien uns das seinerzeit aufgestellte Arbeitsprogramm erledigt.

Bei zwei für dieses Experiment in Frage kommenden Tieren, die seit mehr als zwei Jahren nur mehr eine intrarenal eingepflanzte Nebenniere, aber noch zwei normal funktionierende Nieren besaßen, wurde im obigen Sinne die eine Niere samt eingeschlossener Nebenniere exstirpiert; es trat ein, was wir mit größter Sicherheit erwartet hatten: beide Tiere gingen 12 bzw. 36 Stunden nach dem Eingriffe unter den oben geschilderten, typischen Symptomen des Nebennierenausfalles zugrunde. Der Sektionsbefund war, abgesehen von den alten und frischen postoperativen Veränderungen, durchaus negativ.

Weitere 3 Tiere wurden, behufs Untersuchung des Implantats nach langem Zeitraum, ebenfalls nach 2 Jahren, getötet; es waren Tiere, denen seinerzeit Niere und Nebenniere der einen Seite entfernt worden waren, die also nur mehr eine, in die gleichseitige Niere transplantierte Nebenniere besaßen. Die anatomischen und histologischen Befunde waren durchaus übereinstimmend mit den uns geläufigen Bildern.

Alle diese Tiere hatten sich bis zu diesem willkürlich gesetzten Ende ihres Lebens bester Gesundheit erfreut, die weiblichen hatten lebende Junge geworfen und gesäugt. Und so war es auch klar, daß uns die histologische Untersuchung ihrer Nebenniere nichts Neues bringen konnte; in allen Fällen handelte es sich um durchaus neu- und umgebaute Nebennieren, ihre Rindensubstanz zeigte vielfach die Bildung von adenomartigen Hyperplasien. Das Mark, das in allen Fällen lebenskräftig erhalten war, zeichnete sich vornehmlich durch seine unregelmäßige, förmlich die ganze Nebenniere durchsetzende Verteilung aus. Zu einer wahren Tumorbildung ist es trotz der seit der Einpflanzung verstrichenen Zeit von über zwei Jahren in keinem der Fälle gekommen. Der Vergleich dieser Implantate mit denjenigen der früheren Untersuchungsreihen, also jenen mit bedeutend kürzerer Einpflanzungsdauer ergab, daß sie unbedingt den Stempel des fertigen,



organähnlicheren aufwiesen, während die Nebennieren mit kürzerer Implantationsdauer stets noch Neu- und Umbildung mit mehr oder minder ausgedehnten Lagern oder Resten regressiven resp. nekrotisierenden Gewebes neben, oder im Bereiche hypertrophierender Nebennierensubstanz zeigten.

Innerhalb der Zeit, die seit dem Abschlusse unserer ersten Mitteilungen verstrichen war, waren zwei Tiere, die zu langem Überleben bestimmt gewesen waren, und die nur mehr eine Niere und die eine in diese verpflanzte Nebenniere besaßen, unerwartet zugrunde gegangen. Beide Tiere hatten alle Eingriffe gut überstanden, und da sie schließlich nach Abschluß derselben mit ihrer einzigen Niere und Nebenniere bereits 4 Monate im besten Wohlsein gelebt hatten, so durfte seinerzeit mit Sicherheit auf eine bleibende funktionelle Suffizienz der Nebenniere gerechnet werden. Beide Tiere waren aber unter dem im früheren skizzierten, typischen Bilde des Nebennierenausfalles zugrunde gegangen. Bei der Sektion präsentierten sich im Gegensatze zu dem, was nach dem klinischen Bilde zu erwarten gestanden wäre, die verpflanzten Nebennieren für die makroskopische Betrachtung anscheinend ungeschädigt, mit scharf voneinander sich absetzendem Rinden- und Markgewebe. Die mikroskopischen Bilder der beiden Nebennieren ergaben hingegen bei vollständig unveränderter, hypertrophischer Rindensubstanz ausgeprägte regressive Metamorphosen des in beiden Fällen umfänglichen Marklagers, Veränderungen, die in Kürze als gleichmäßig schwache bis fehlende Chromierbarkeit der Zellen, Vakuolisierung, teilweise auch als Zerfall der Markzellen zu charakterisieren wären. (Bezüglich genauerer Einzelheiten wäre auf die in Rede stehende Arbeit 4, S. 35 u. 77 zu verweisen). Es sei aber noch angeführt, daß beide Tiere vor ihrem Ende, resp. vor dem Auftreten der Erscheinungen des Nebennierenausfalles an eitrig-entzündlichen Erkrankungen des Genitalapparates (Sepsis post partum) bzw. der Harnorgane (hämorrhagische Cystitis bei Urethralstriktur) gelitten hatten, deren Veränderungen durch die Obduktion sichergestellt wurden. Wir mußten in diesen Veränderungen das auslösende Moment für die akute Nebennierenläsion und -insuffizienz suchen. Die beiden Fälle zeigten insbesondere auch, daß die uns geläufigen Ausfallserscheinungen in erster Linie auf Rechnung der Markläsion zu stellen seien. Und immer wieder hat es sich uns, und zwar unter ganz verschiedenartigen Umständen, ergeben, daß das anderweitig im Körper vorhandene chromaffine Gewebe den Ausfall der Nebennierenmarksfunktion nicht zu kompensieren vermag.

Zusammenfassend halten wir uns für berechtigt, auszusagen, daß die mit gestielter Transplantation der Nebenniere erzielten, tadellosen funktionellen Erfolge unter normalen Verhältnissen bleibend andauern und erst mit dem natürlichen Tode des Tieres ihre Begrenzung finden.

Dem funktionellen Ergebnis entsprechen auch die anatomisch-histologischen Bilder der zwar gänzlich um- und neugebauten, dabei aber einen entsprechend reichen Bestand an vollwertigem Rinden- und Markparenchym aufweisenden Nebennieren.

Mit Rücksicht auf die in der Zwischenzeit erschienenen zusammenfassenden Berichte, bzw. Monographien von Poll, Beitzke und Ehrmann[1]), von Neusser und Wiesel[2]), sowie von Biedl[3]), welche die Resultate unserer Untersuchungen eingehender Besprechung unterzogen und die Wichtigkeit der von uns erhobenen Befunde hervorgehoben hatten, wollten wir uns, zumal auch unter Hinblick auf die angeführten beiden Fälle von interkurrent in später Periode aufgetretener Insuffizienz der transplantierten Nebenniere, gewissermaßen als resumierenden Abschluß unserer einschlägigen Mitteilungen noch einmal mit den Implantationsbefunden beschäftigen, und zwar über solche mit ganz besonders langer Einpflanzungsdauer berichten. Zu diesem Behufe hat der eine von uns (H.) einen der operierten Hunde als Haushund zu sich genommen. Über die Ergebnisse der Beobachtung dieses Tieres sowie über diejenigen des Obduktionsbefunds und der histologischen Untersuchung, welch letztere der andere von uns (St.) nach Tötung des Tieres durchgeführt hat, zu berichten, soll Zweck des Nachfolgenden sein. In der vierten unserer angeführten Arbeiten wurde schon der später zu erfolgende Bericht über dieses Tier angekündigt. Es handelt sich um Nr. 45 unserer Versuche, welcher folgende Einzelheiten bot:

Nr. 45. Männlicher Wolfspitz. Transplantation der linken Nebenniere tief in den linken oberen Nierenpol, so daß sie allseits vollständig von Nierenparenchym umschlossen erscheint, am 7. November 1907. Diesem Eingriff, der von dem Tiere ohne jede Ausfallserscheinung und ohne alle Krankheitssymptome ertragen worden war, folgte am 21. November 1907, also nach 14 Tagen, die Exstirpation der rechten Niere und rechten Nebenniere, so daß von da an das Tier mit seiner einzigen linken Niere und der in sie verpflanzten einzigen linken Nebenniere weiterlebte. An diesen zweiten Eingriff schlossen sich zunächst Krankheitserscheinungen in Form von Mattigkeit, verminderter Freßlust, Abmagerung und Trübung beider Hornhäute an, welche Symptome ungefähr 10 Tage anhielten. Am 7. Dezember 1907 waren die Erscheinungen geschwunden, und am 14. Dezember 1907 kam das

---

[1]) Poll, Beitzke u. Ehrmann, Die Biologie der Nebennierensysteme. Berliner Klin. 1909.

[2]) Neusser u. Wiesel, Die Erkrankungen der Nebenniere. Wien u. Leipzig 1910, II. Aufl.

[3]) Biedl, Innere Sekretion. Ihre physiologischen Grundlagen u. ihre Bedeutung für die Pathologie. Urban u. Schwarzenberg 1910.



Tier wie gesagt als Haushund in ein Landhaus in unmittelbarer Nähe Wiens. Wir werden wohl nicht fehlgehen, wenn wir die geschilderten Krankheitserscheinungen, welche unserer Erfahrung nach als Symptome von Nebennierenausfall zu deuten sind, darauf beziehen, daß zur Zeit der Exstirpation der rechten Nebenniere die linke, transplantierte, sich noch im Stadium ausgedehnterer regressiver Veränderungen mit noch nicht ganz entsprechend weit vorgeschrittener Parenchymregeneration befunden hatte. Mit Abschluß dieser Phase, nämlich mit suffizienter Entwicklung neuen Rinden- und Markparenchyms in der transplantierten Nebenniere zeigte das Tier wieder das Bild vollkommener Gesundheit. (Eine damals bestehende Laryngitis hatte wohl mit der Reduktion von Nebennierensubstanz nichts zu tun.)

Es hatte sich bald prächtig erholt, war ein äußerst verläßlicher Haushund, dabei übermütig und bis an sein Lebensende stets zum Spielen aufgelegt. Es entwickelte normale Freßlust und war Sommer und Winter, Tag und Nacht im Freien. Im Winter verbrachte es die Nächte in einer offenen Hundehütte. Im Laufe der Jahre machte das Tier auch einige Erkrankungen, wie Räude und mehrfache Lungenentzündung durch. Dabei ist besonders hervorzuheben, daß auch während dieser Erkrankungen zu keiner Zeit Symptome von Nebenniereninsuffizienz auftraten.

Als während der Kriegszeit die Ernährung der Hunde auf größte Schwierigkeiten stieß, kam das Tier auf ein halbes Jahr in die Pflege des Wiener Tierschutzvereins; auch diese Änderung der Lebensverhältnisse ging an dem Tiere spurlos vorüber. Die Schwierigkeiten der Tierhaltung infolge der Kriegsumstände ließen es schließlich angezeigt erscheinen, das natürliche Lebensende des Hundes nicht mehr abzuwarten und wir konnten uns zu einer Tötung um so leichter entschließen, als sich die seit der Implantation verstrichene Zeit schon auf eine ganze beträchtliche Zahl von Jahren erstreckt hatte. Demgemäß wurde der Hund am 17. Oktober 1916 zu Tode chloroformiert. Er hatte mithin mit seiner einzigen, in die eine ihm verbliebene Niere transplantierten Nebenniere — von dem Zeitpunkt an gerechnet, wo er nach Exstirpation der rechten Nebenniere und Niere ausschließlich auf die restierenden Organe der linken Seite beschränkt worden war — nahezu 9 Jahre gelebt und war aus bestem Wohlbefinden heraus von uns getötet worden.

Die Sektion und die histologischen Untersuchungen der lebenswarm entnommenen Organe ergaben nachfolgende Befunde: (Graubrauner, wohlgenährter, kräftiger männlicher Wolfspitz, 9 Jahre post operationem). Durchaus normale Verhältnisse bis auf diejenigen der Nieren und Nebennieren:

Rechte Niere und Nebenniere fehlen, an der Basis des rechten Leberlappens einzelne lockere, bindegewebige Synechien. Im übrigen an der

rechten Seite in der Gegend der seinerzeitigen Nieren- und Nebennieren-exstirpation und auch an der Hinterwand der Cava asc. nichts von Belang, insbesondere keine akzessorische Nebenniere.

Die linke Niere groß, ihr oberer Pol durch zarte Synechien mit der Nachbarschaft verbunden. Innerhalb ihrer Fettkapsel liegt zunächst dem oberen Pol ein bräunliches, unregelmäßig rundliches Körperchen von 8 mm längstem und 5 mm Breitendurchmesser, durch einen 3 mm langen Fett- und Bindegewebsstrang mit dem oberen Nierenpol verbunden. Der obere Nierenpol trägt eine ganz seicht eingezogene, 23 mm lange, nierenäquatorwärts ein wenig nach vorne abweichende, am Pol genau in der Nierensymmetrieebene verlaufende, lineare Narbe, an welcher das Kapselfett ein wenig fester adhäriert. Die Niere wird durch einen diese Narbe längs spaltenden Schnitt eröffnet und es zeigt sich, zum Teil innerhalb des Nierenbereiches, knapp hinter dem höchsten Punkte der Niere, eine sofort als solche erkennbare, über das Schnittniveau sich leicht vorwölbende Nebenniere von regelmäßig ovaler Form, mit einem dem Nierenkontur parallel gestellten, längsten Durchmesser von 14 mm und einem queren von 9 mm. (*Nn* in Tafel I.) Ihre medialen zwei Drittel ruhen nnmittelbar dem (hier wie seicht eingedrückten) Nierengewebe auf. Fast mit ihrer ganzen kranialen Längshälfte ragt sie über den ursprünglichen Nierenkontur vor. Auf der Schnittfläche sind die ringsum kontinuierlichen, peripheren, stellenweise auch zentrumwärts einragenden, gelblichweißen Rindenpartien, zum Teil in Läppchengliederung, zu erkennen. Die zentralen Abschnitte der Nebenniere erscheinen dunkelgefärbt, bräunlich. An den hinteren Pol dieser Nebenniere schließt dann noch nicht unmittelbar Nierenparenchym an, vielmehr zunächst ein narbenartig grauweißliches, nierenmarkwärts fast bis an das Becken heran einstrahlendes Gewebe (Cicatrix = C in Tafelfigur), das peripheriewärts bis an die Nierenkapsel reicht, nur unmittelbar hinter der hinteren Endigung der Nebenniere von der Nierenkapsel durch eine platte, kleine, gelbliche Bildung in etwa 1 mm dünner Schicht mit einer Längsausdehnung von etwa 4,5 mm und einer Breite von 3 mm getrennt wird (dieses kleine Gebilde verrät beim Durchschneiden und beim Betasten deutlich Kalkgehalt). Das erwähnte, auf der Schnittfläche grauweißliche, ganz leicht einsinkende, zum Teil deutlich faserige Gewebe setzt sich, insbesondere durch seine Färbung, gegen das Nierengewebe scharf ab. Es erfüllt zusammen mit der implantierten Nebenniere einen Raum, der einen relativ umfänglichen Nierenparenchymdefekt nierenrückenwärts vom oberen Nierenpol darstellt. Der Defekt bildet auf der Nierenschnittfläche eine dreiseitige Figur, deren der Nierenoberfläche zuliegende, auswärtskonvex bogige Basis 19 mm mißt, deren Höhe (bis zum Dreieckscheitel) etwa 11 mm beträgt.

Mikroskopischer Befund: Das bräunliche Körperchen im Fett-



kapselbereich zunächst dem oberen Nierenpol erweist sich mikroskopisch als Lymphknötchen mit sehr weiten, bluterfüllten Sinus. Das adenoide Parenchym selbst beschränkt sich auf eine diskontinuierliche, randständige Folge von Follikeln nebst mehr vereinzelten, ganz kleinen Anhäufungen adenoider Elemente der Tiefe. Sehr zahlreiche von den Sinusendothelien zeigen zarte, bräunliche (trotz negativer Eisenreaktion anscheinend hämatogene) Pigmentation. Gelegentlich finden sich auch Phagocyten mit feinkörnigem, schwarzem, vielleicht anthrakotischem Pigment.

Die kleine, platte, gelbliche Bildung, nierenrückenwärts von der hinteren Nebennierenendigung, innerhalb der Nierenkapsel gelegen, mußte zur Schneidbarkeit zunächst entkalkt werden. Ihre Schnitte zeigen ein zum Teil kernloses, sehr grobfaseriges Bindegewebe, vorwiegend in Form rundlicher Komplexe gruppiert, welche stellenweise verkalkte Detritusmassen nebst ganz vereinzelten Ligaturresten umschließen. An einer Stelle ist auch noch eine nekrotische, ganz kleine Arteriole zu erkennen. Das Ganze kann wohl nur als Residuum eines Ligaturbereiches aufgefaßt werden.

Die Bilder der Nebenniere lassen zunächst in den Rindenpartien einen weitgehenden Umbau im Vergleich zur Norm erkennen. Die äußerste Schicht wird fast allenthalben durch eine Glomerulosalage gebildet, deren Schleifen in bezug auf Umfang und Verlaufsrichtung die weitestgehenden Mannigfaltigkeiten zeigen. Mehrfach dringen Komplexe solcher Schleifen in die Bindegewebsmasse ein, welche die Nebenniere kapselartig umhüllt.

Eine eigentliche Fascicularis ist insofern nicht zu sehen, als es an keiner Stelle zu einer wirklich säulenartigen Parenchymkonfiguration gekommen ist. Immer wieder sind es relativ kurze, länglichrundliche Zellverbände, in welche die Rindenzellen von den Gefäßschlingen zusammengefaßt werden.

Eine so ausgeprägte Gliederung der Rindenmassen, wie sie nach dem makroskopischen Bilde eigentlich zu erwarten gewesen wäre, ist im mikroskopischen nicht allenthalben zu sehen. Abschnittsweise ist eine Gliederung dadurch gegeben, daß venöse Stämmchen, radiär verlaufend, das Parenchym einigermaßen abteilen. Eine andere Art von Unterbrechung der Parenchymgleichförmigkeit ergibt sich daraus, daß hier und da eine Straße etwas dunklerer und kleinerer Rindenelemente durchs Parenchym zieht; es handelt sich dabei um Elemente, deren Lipoidspeicherung einen minder hohen Grad als die Umgebung aufweist. (Tatsächlich sind, abgesehen von den eben erwähnten Arealen, die Zellen aller Abschnitte prall mit Lipoidkügelchen erfüllt; es zeigt sich dabei an jeder einzelnen Rindenzelle durchaus das Bild eines sehr regulär strukturierten Spongioplasmas. Das gilt auch für die Rindenelemente

der zentralen Abschnitte, welche Partien durch großen Reichtum an weiten, venösen Gefäßchen ausgezeichnet sind, so daß sich hier, wenn auch in unregelmäßiger Erstreckung und Abgrenzung, das Bild einer Zona reticularis ergibt.)

In anderen Rindenabschnitten aber ist die Gliederung zu rundlichen Einzelarealen auch mikroskopisch sehr deutlich zu erkennen: durch die Anwesenheit von zarteren oder derberen Bindegewebszügen, welche, mit der früher erwähnten kapselartigen Bindegewebslage in Zusammenhang stehend, tief in das Parenchym eingreifen, resp. auch rundliche Anteile desselben tatsächlich vollständig umgrenzen. Manche von diesen rundlichen Arealen weisen an einem großen Teile ihrer Peripherie eine selbständige Glomerulosalage auf.

An sehr zahlreichen Stellen ist ein Vorragen von Rindenzellkomplexen in die kapselartig die Nebennieren umgrenzende, ziemlich breite Bindegewebsschicht zu sehen. Es sind teils zungenförmige Fortsätze, teils auch rundliche, adenomähnliche Einsprengungen, manche davon mit peripherer Glomerulosastruktur oder anscheinend in Gänze aus Glomerulosaschleifen bestehend.

In den mittleren Abschnitten der Nebenniere finden sich dann recht ansehnliche Massen von Markgewebe, welche vielfach in engster räumlicher Beziehung zu den Reticulariselementen der Rinde stehen: Die schon erwähnten, wie zusammengedrängten, relativ weiten venösen Lumina der Nebennierenmitte erscheinen einem Parenchymbalkenwerk eingelagert, welches zum Teil aus corticalen, zum Teil aus medullaren Komplexen besteht, und in manchen Balken kommt es zu unmittelbarer Berührung der beiden Zellarten. Die Markzellen sind sowohl an ihrer Chrombräunung, wie auch an der charakteristischen Kern- und Zellform leicht kenntlich. Sie bilden anscheinend zusammenhängende Lager, in welche nur vielfach Rindenfortsätze einragen, und scheinen keine Markausläufer an die Oberfläche zu entsenden. Die Markzellen machen durchaus den Eindruck der Succulenz und lebhafter Sekretion; von Elementen mit regressiven Metamorphosen ist nichts zu sehen. (Auch im Bereiche des Rindenparenchyms ist nichts Derartiges aufzufinden.) Ihre intime Beziehung zu den venösen Räumen, von deren Lumen sie vielfach nur durch eine einfache Endothellage getrennt sind, ist immer wieder zu konstatieren. Ihre Komplexe zeigen in typischer Weise eine feinere alveoläre Gliederung durch ein capillares Netz, dessen Maschen die Markzellen zu kleinen rundlichen Gruppen zusammenfassen[1]).

[1]) In Abb. 1 kam es uns vor allem auf die Darstellung des Nieren-Nebennierengrenzbereiches an. Die tieferen Rindenschichten und das Marklager der Nebenniere konnte in dieser Abbildung nicht Platz finden, sollte sie nicht ins Ungeheuerliche geraten. Von einer besonderen Wiedergabe der Rindenstrukturen



Aus dem Bereiche des im übrigen ein physiologisches Verhalten aufweisenden Nierengewebes wäre in Kürze noch ein auffälliger Befund zu erwähnen: die unmittelbar unter- und innerhalb der an dieser

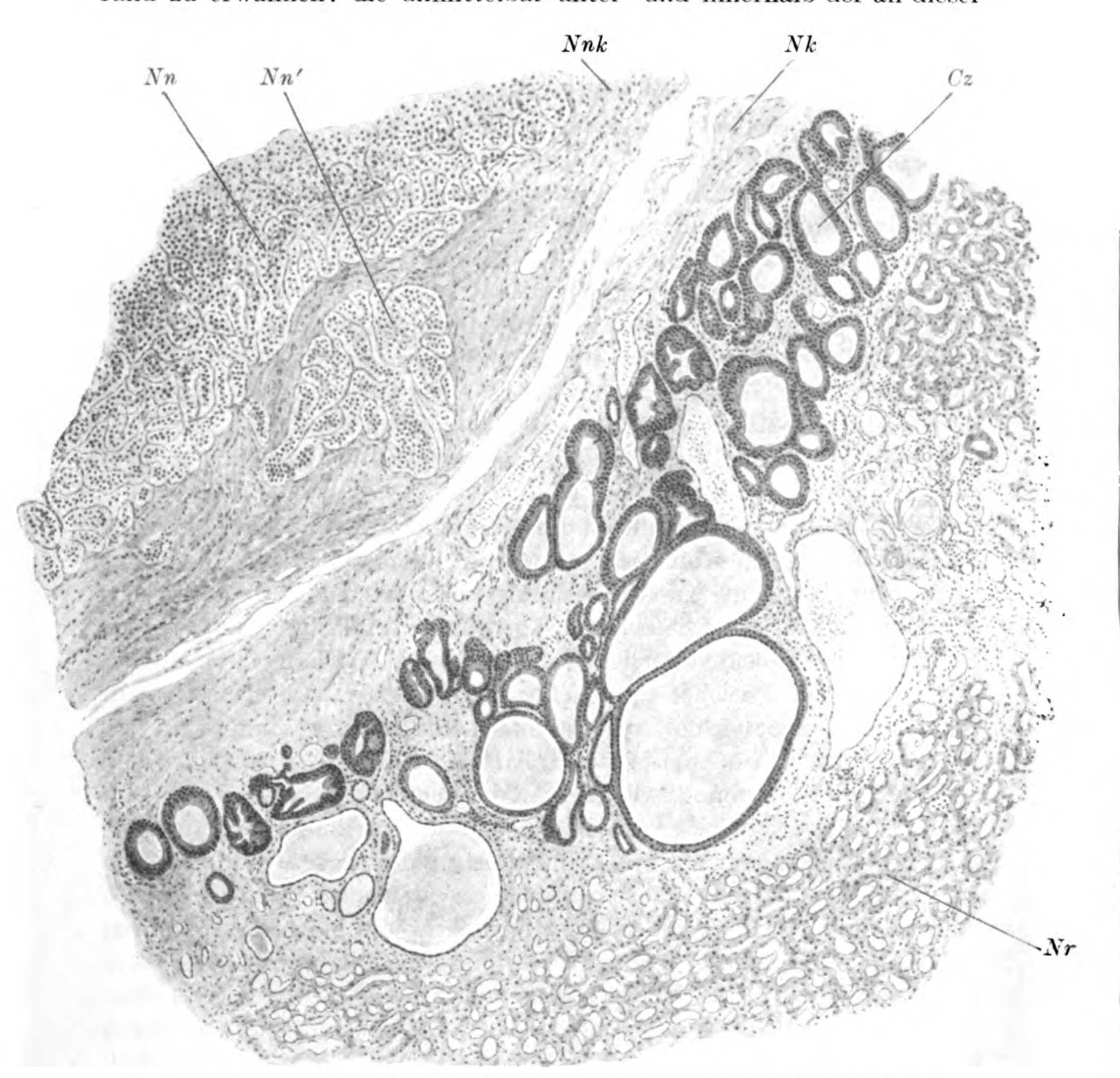


Abb. 1. Nieren- und Nebennierenrand, Zone der großen Kanälchen (schw. Vergr.). *Nn* = Nebennierenrinde, ***Nn'*** = Rindenausläufer in der Kapsel, ***Nnk*** = Nebennierenkapsel, ***Nk*** = Nierenkapsel, *Cz* = Zone der großen Kanälchen, *Nr* = Nierenrinde.

und des Markes der eingepflanzten Nebenniere nahmen wir Abstand, da wir uns mit dem Hinweis auf die durchaus gelungenen Abbildungen unserer früheren Arbeiten begnügen zu können meinen, so insbesondere in „Experimentelle Verlagerung der Nebenniere in die Niere" (Tafel II, Fig. 5), „Über das anatomische Verhalten intrarenal eingepflanzten Nebennierengewebes" (Tafel V, Fig. 3 und 5), „Die gestielte Nebennierentransplantation und ihre Endresultate" (Textfig. 8 und 15).

Stelle ein wenig verdickten Nierenkapsel gelegenen, bis in die nächste Nachbarschaft der Nebenniere heranreichenden Komplexe von Quer- und Schiefschnitten zum Teil auffallend weiter Kanälchen mit hohem, mehrschichtigem, zylindrischem oder auch mit einreihigem kubischem oder flacherem Epithel (manche davon nicht unähnlich weiten Sammelröhren, andere wieder von kleinen Cysten im Schnittbilde kaum zu unter-



Abb. 2. Große Kanälchen mit proliferierendem, z. T. papillärem Epithel (st. Vergr.).

scheiden), die wohl als das Produkt eines frustranen regenerativen Wachstums infolge der umschriebenen, operativen Nierenparenchymläsion zu deuten sind. Sie nehmen ein flach ausgedehntes, geschlossenes Areal entlang der Nieren-Nebennierengrenze ein, in dessen Bereich von physiologischen Tubulis und von Malpighischen Körperchen nichts zu sehen ist (siehe Abb. 1). Die weitesten dieser Bildungen (die Dimensionen der Nierenkanälchen um ein Vielfaches übertreffend) stehen teils in unmittelbarer Berührung mit den Kanälchen der obersten Nierenschichten, stellenweise werden sie durch Bindegewebszüge, die dem Kapselgewebe

angehören, von ihnen getrennt; oberflächenwärts nimmt im allgemeinen die Weite der Lichtungen dieser Formationen allmählich ein wenig ab.

Die Färbeintensität ihres Epithels sowie der Umstand, daß sich in manchen von ihnen das Epithel in kleinen stumpfen Kegeln, oder auch mehr büschelartig, resp. fast papillenähnlich erhebt (s. Abb. 2), scheinen darauf hinzudeuten, daß die Proliferationstendenz dieser Kanälchen noch nicht abgeschlossen ist.

Wir haben diesen Befunden nicht viel hinzuzufügen. Sie zeigen, daß das Tier in der Tat mit seiner einzigen in die einzig restierende Niere verpflanzten Nebenniere das Auslangen gefunden hatte; akzessorische Nebennieren oder Reste der rechten Nebenniere waren bei der Präparation an der Leiche des Tieres nicht zu finden gewesen. Die transplantierte Nebenniere erwies sich als völlig neu- und umgebaut, Rinde und Mark in lebenskräftigem Zustande erhalten, vom physiologischen Paradigma nur in jener Weise abweichend, wie uns das aus den früher gesehenen Bildern durchaus geläufig ist. Entsprechend dem seit der Operation verflossenen Zeitraum von 9 Jahren ist der Um- und Aufbau dieser Nebenniere insofern als abgeschlossen zu betrachten, als sich mikroskopisch nirgends mehr Spuren regressiv veränderten Parenchyms auffinden lassen.

Diesem Befunde gegenüber muß das Verhalten des Nierenparenchyms in nächster Nachbarschaft des Transplantationsbereiches auffallen; es weist daselbst einen Komplex auffallend weiter Kanälchen mit hohem, zum Teil mehrreihigem, zylindrischem oder auch mit einreihigem, kubischem Epithel auf. Nach dem mikroskopischen Befund muß man diese Gebilde mit Wahrscheinlichkeit als Produkt eines renalen Proliferationsvorganges, ausgelöst durch die operative Nierenparenchymläsion, bezeichnen und auf Grund des Epithelverhaltens annehmen, daß die Proliferationstendenz dieser Riesenkanälchen noch nicht abgeschlossen sei. Im Zusammenhalt mit dem seit dem operativen Eingriff verstrichenen Zeitraum von 9 Jahren erscheint dieser Befund immerhin bemerkenswert. Es sei darauf hingewiesen, daß wir schon früher des öfteren solche Befunde an den operativ geschädigten Nieren unserer Versuchstiere gesehen und in unseren Mitteilungen auch auf dieselben ausdrücklich aufmerksam gemacht hatten. Infolge des Umstandes, daß es sich dabei um Fälle gehandelt hatte, deren Nebennieren und Nieren relativ kurze Zeit nach der Operation zur histologischen Untersuchung gelangt waren, haben wir damals der Meinung Ausdruck gegeben, daß, trotz der ersichtlich ganz beträchtlichen ursprünglichen Wachstumsenergie der in Rede stehenden eigenartigen tubulären Bildungen, später doch eine Rückbildung dieser

Formationen eintreten dürfte. Als wir aber dann in einem Falle fast 2 Jahre nach der Operation den gleichen Befund angetroffen hatten, mußten wir die Möglichkeit erörtern, daß derartige proliferative Veränderungen vielleicht gelegentlich auch einmal ihren Charakter ändern und etwa zu echt neoplasmatischem Wachstum gelangen könnten, wobei sich dann die Entstehung eines primären Nierenadenoms oder -carcinoms ergeben würde. Diese Möglichkeit wird uns nun durch die erwähnten Kanälchenformationen des vorliegenden Falles neuerdings um so näher gerückt, als sich, wie gesagt, hier noch nach 9 Jahren anscheinend die Proliferationsbereitschaft der fraglichen Gebilde erheben läßt.

Wir haben also, wie wir immer wieder betonen zu müssen glauben, bei der großen Zahl unserer Nebennierentransplantationen niemals Bilder gesehen, welche an neoplasmatisches Wachstum der Nebenniere denken lassen, wobei von den nur adenomähnlichen Rindenzellkomplexen, einem fast regelmäßigen Befund in hypertrophen Nebennieren, abzusehen ist. Wir haben hingegen mehrfach Bilder gesehen, welche in hohem Grade an die Möglichkeit neoplasmatischen Wachstums von seiten des Nierenparenchyms denken lassen; diese Bilder haben aber natürlich keine Beziehung zur Einpflanzung speziell der Nebenniere, vielmehr verdanken sie dem operativen Nierentrauma und dem dauernden Gewebsreiz von seiten des Implantates ihre Entstehung.

Der hier mitgeteilte Fall von Nebennierentransplantation bestätigt als der durch 9 Jahre beobachtete, letzte Repräsentant unserer ausgedehnten Versuchsreihe in allen Einzelheiten die Richtigkeit unserer früheren Feststellungen und beweist auch, daß es mittels der von uns angewendeten Technik der gestielten Nebennierentransplantation gelingt, Tiere mit einer einzigen, in solcher Weise verpflanzten Nebenniere nach Entfernung der zweiten Nebenniere unbegrenzt am Leben zu erhalten.



(Aus der k. k. Universitats-Kinderklinik in Wien
[Vorstand: Prof. C. Freih. v. Pirquet].)

Physikalisch-chemische Wirkungsbedingungen des Broms im Organismus und Schlußfolgerungen für die Therapie.

Von

Dr. Hans Januschke.
Assistenten der Klinik, leitendem Arzt der Abteilung für klinische Pharmakologie.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürstlich Liechtensteinschen Spende.)

Mit 11 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 20. Juni 1917.*)

Inhaltsübersicht:

Trotz zahlreicher Untersuchungen über die Wirkung der Bromverbindungen bei Menschen und Tieren erschien die Frage noch nicht einwandfrei gelöst, in welcher physikalisch-chemischen Form das Brom seine Wirkungen im Körper entfaltet.

Einen bestimmten Standpunkt vertrat in neuerer Zeit v. Wyss[1]), welcher behauptete, daß man durch Bromsalze in mäßigen Mengen bei Kaninchen und Menschen akut keine wesentlichen Wirkungen erziele, wohl aber durch chronische Fütterung, und daß die dabei be-

obachteten Funktionsänderungen des Nervensystems (Lähmungen bei den Tieren, Einschränkung der epileptischen Anfälle bei den Menschen) auf einer Verdrängung der Chloride beruhen. Auf die gleiche Ursache bezog er die Vergiftungssymptome, welche die einmalige intravenöse Injektion sehr großer Bromnatriummengen bei den Versuchstieren binnen Stunden erzeugt. In jüngerer Zeit erklärte er die Frage, wie weit dabei Chlorverdrängung oder Bromwirkung beteiligt sei, als noch unentschieden.

Manche Kliniker stellten sich auf den Standpunkt, daß menschliche Epilepsien auch ohne Brom, nur durch Kochsalzentziehung in der Nahrung günstig zu beeinflussen seien [v. d. Velden[2]), Meyer[3])]. Andere hingegen halten scharf an einer spezifischen Heilwirkung des Broms bei der Epilepsie fest, da nach ihren Untersuchungen eine therapeutische Beeinflussung der epileptischen Anfälle durch kochsalzarme Diät allein nicht gelingt [Jödicke, Balint[4])]. An dieser Stelle sei noch eine Untersuchung von Jacques Loeb und Hardolph Wasteneys[5]) hervorgehoben, welche fanden, daß gewisse Fische (Fundulus) in einer Lösung von Natriumbromid binnen Tagen lähmungsartige Erscheinungen bekommen und schließlich sterben. Durch Chloride (NaCl, $CaCl_2$, $MgCl_2$) konnten sie den Eintritt dieser Giftwirkung verhindern. Loeb faßt die Wirkung als eine durch Bromionen bedingte auf.

Die genannten Untersuchungen bringen aber keine völlige Klarheit in unsere Frage. Nach den Versuchen von Jödicke, wonach eine kochsalzarme Nahrung allein epileptische Anfälle nicht unterdrückt, kann man nicht mit Sicherheit die Chloridverdrängung auch als Ursache einer therapeutischen Bromwirkung ausschließen. Denn dieser Autor hat die Chloride nur im Harn, nicht aber im Blut seiner Patienten bestimmt; nun wissen wir aus den Untersuchungen Grünwalds[6]) bei Kaninchen, daß man durch sehr kochsalzarme Ernährung zwar die Chloride aus dem Harn bis auf Spuren entfernen kann, daß aber der Chloridgehalt des Blutes dadurch gar nicht oder nur wenig vermindert wird; der Organismus hält eben die zum Leben nötige Chloridmenge fest. Hingegen waren bei den bromierten Tieren v. Wyss' nach einer Woche zwei Drittel von den Chloriden des Blutes durch Bromide verdrängt. Angesichts dessen kann man gegen die Untersuchungen von Jödicke einwenden, daß keine ausreichende Chloridverarmung im Körper seiner Patienten bestanden hat, und daß deshalb die epileptischen Anfälle nicht verschwanden.

Die Befunde von Jacques Loeb an Fischen könnten vielleicht als Bromidwirkung gedeutet werden; indes ist es bei dieser Auffassung auffallend, daß es tagelang bis zum Eintritt der lähmenden Wirkung dauerte. Dieser Verlauf erinnert an v. Wyss, welcher die chronisch sich entwickelnde Bromwirkung bei seinen Kaninchen als



Kochsalzmangel auffaßte, und in der Tat konnte Loeb seine Fische ebenso, wie v. Wyss die Kaninchen, durch Kochsalzzufuhr vor dem Tode schützen.

In der vorliegenden Arbeit versuchte ich nun, dem Wesen der Bromwirkungen näherzukommen. Zur Beurteilung wählte ich einerseits gewisse Funktionsänderungen, welche durch die Bromverbindungen im Nervensystem von Tieren experimentell hervorzurufen sind, anderseits die Beeinflussung epileptischer Krampfanfälle bei Menschen. Demgemäß kann diese Arbeit in einen experimentellen und einen klinischen Abschnitt geteilt werden. Bei der praktischen Ausführung der Tierversuche haben mehrere Mitarbeiter [J. Inaba[7]), M. Masslow[8]), A. Hirsch[9]) und G. Kaminer[10])] unter meiner Leitung mitgewirkt.

I. Experimenteller Teil. (Beobachtungen im Tierversuch.)

1. Funktionelle Unterscheidung von Bromwirkung und Chlorverdrängung.

Zur Entscheidung der Frage, welche Funktionsänderungen auf Bromwirkung und welche auf Chlorverdrängung zu beziehen sind, benutzte ich den Bromschlaf der Meerschweinchen, den Bromschutz der Kaninchen gegen gewisse Krampfgifte und die Bromwirkung am überlebenden Froschherz.

a) Der Bromschlaf. Die experimentelle Pharmakologie vertrat bisher den Standpunkt, daß die Bromsalze bei Tieren keinen Schlaf erzeugen [H. Meyer und R. Gottlieb[11])]. Im gleichen Sinne konstatierte v. Wyss, daß einen normalen Menschen selbst sehr große Dosen von Natriumbromid (25 g) nicht einschläfern. Krosz[12]) erzielte zwar an Fröschen durch Injektion von Kaliumbromid Herabsetzung der Reflexe und Herzverlangsamung; wenn man aber seine Versuche mit äquivalenten Mengen von Natriumbromid wiederholt, so bleiben die von ihm beobachteten Erscheinungen aus; ein Beweis, daß es sich nicht um Bromid-, sondern um Kaliumwirkung handelt.

Ich beobachtete nun, daß Meerschweinchen auf die subcutane Injektion genügend hoher Dosen von Natriumbromid in einen schweren, lang andauernden Schlaf verfallen. Die Tiefe desselben und seine Dauer sind von der Menge des verwendeten Natriumbromids, sowie vom Körpergewicht der Tiere abhängig. Im allgemeinen kann man für Meerschweinchen von 200 bis 250 g Natriumbromidmengen von 0,7—1,0 g als stark wirkende Schlafdosen bezeichnen. Dafür ein Beispiel:

Meerschweinchen von 200 g Gewicht.

15. XII. 1911.

11h a. m.	10 ccm 10proz. BrNa subcutan.
12h	Tier lebhaft, läuft umher.



1^h p. m.	Tier läuft nicht von der Stelle, sitzt ruhig und zusammengekauert da; Lidspalte verengt, Kopf gesenkt, Fell gesträubt; Tier zittert leicht; Kneifreflexe positiv, Lagekorrektur prompt.
2^h	Tier ruhig; durch Reizung provozierte Bewegungen sind ataktisch, taumelnd.
3^h	Keine Änderung.
4^h } 8^h	Das Tier bewegt sich nicht mehr, vermag die Rückenlage nicht mehr zu korrigieren; Augen geschlossen; auf Kneifen folgt eine Reflexzuckung oder ein Schrei.
16. XII.	Tier liegt völlig bewegungslos da; tiefer Schlaf; Zittern; Körpertemperatur kühl; schwache Kneifreflexe.
17. XII. früh:	Tier tot.

Die wesentlichen Merkmale des Bromschlafes sind folgende: Ziemlich lange Zeit nach der subcutanen Injektion des Natriumbromids zeigt das Tier keine schwere Veränderung. Ganz allmählich, meist binnen 1—2 Stunden, nur selten früher, werden die Tiere, welche vorher lebhaft herumgelaufen sind, ruhiger und sitzen still. Dabei kauern sie sich zusammen, sträuben das Fell, schließen die Augen, senken den Kopf und beginnen leicht zu zittern. (Letztere Erscheinung dürfte auf Abkühlung des Körpers beruhen, da sie sich vermeiden läßt, wenn man die Tiere in die Wärme bringt.) Dabei lassen sich die Meerschweinchen noch keine Lageveränderungen gefallen, sondern korrigieren solche prompt.

Es ist manchmal schwer, den Eintritt dieses leichten Stadiums scharf zu bezeichnen, da ein Tier, welches bereits mit geschlossenen Augen dagesessen hat, bei der Annäherung des Beobachters oder auf sonstige Reize, vorgehaltenes Futter usw. wieder für einige Zeit munterer werden kann, um später wieder in seine schläfrige Haltung zurückzukehren.

Ebenfalls ganz langsam vertieft sich nun der Bromschlaf (schweres Stadium): durchschnittlich nach 2, 3 oder 4 Stunden treffen wir die Tiere in festerem Schlaf an, wo die Muskelspannung deutlich nachgelassen hat und die Tiere sich weicher, schlaffer anfühlen. Die Bewegungen sind dann schwankend, ataktisch, die hinteren Extremitäten werden nicht mehr in die richtige Stellung gebracht, wenn man sie z. B. über die Tischkante herunterhängt; auch die Seitenlage oder Rückenlage wird vom Tier ungeschickt oder gar nicht mehr korrigiert. Dabei sind die Kneifreflexe noch immer lebhaft. In den schwersten Stadien können die Tiere nicht mehr sitzen, sondern liegen mit geschlossenen Augen flach auf dem Bauch oder auf der Seite. Dieser Zustand dauert durchschnittlich 2—3 Tage; am 3. Tage sind die Tiere bei den höchsten Bromnatriumdosen (0,9—1,0 g) tot; bei geringeren Dosen (0,6—0,8 g) können sie sich erholen, insbesondere, wenn man sie vor Abkühlung schützt. Während der Zeit des Bromschlafes nehmen die Meerschwein-



chen stark an Körpergewicht ab, jedoch nicht mehr, als wenn man normale Tiere während derselben Zeit fasten läßt.

An diesem Verlauf des Bromnatriumschlafes nach subcutaner Injektion ist es auffallend, daß es so lange dauert, bis die volle Wirkung erreicht ist. Es handelt sich dabei nicht einfach um eine osmotische Schädigung der Tiere durch die hochkonzentrierte Salzlösung; denn die subcutane Injektion gleicher Mengen einer äquimolekularen Kochsalzlösung (4%, d. i. $^2/_3$-normal) schadet den Tieren nichts. Wollten wir nun den Schlaf als eine Bromionenwirkung auffassen, so steht dem gegenüber, daß andere Ionen, z. B. Oxalat, Ammonium oder Magnesium, bei subcutaner Injektion ihrer Salze schon nach 20—30 Minuten den Höhepunkt ihrer Wirkung erreichen. Dieses abweichende Verhalten der Bromsalze ließ immerhin die Möglichkeit offen, daß in der „Latenzzeit" oder „Inkubationszeit" ein besonderer physikalisch-chemischer Vorgang sich abspiele, z. B. eine Verdrängung der Chloride aus dem Nervensystem, welche nur allmählich stattfindet.

Wenn dies der Fall wäre, so müßte es gelingen, durch Kochsalzzufuhr die schlafenden Tiere aufzuwecken oder wenigstens durch Vorbehandlung derselben den Eintritt des Schlafes zu verhindern oder seine Intensität deutlich abzuschwächen. Aber weder, wenn wir den schlafenden Meerschweinchen kleinere oder größere Kochsalzgaben (2—5 ccm 4 proz. Lösung) subcutan oder intravenös injizierten, noch wenn wir das Kochsalz in äquivalenten Mengen vor dem Natriumbromid oder fraktioniert während des Einschlafens verabreichten, zeigte sich eine Abschwächung der Bromnatriumwirkung. Wir injizierten z. B. einigen Meerschweinchen von 200—230 g Gewicht auf der einen Körperseite 8 ccm 10 proz. BrNa-Lösung und 8 ccm 4proz. ClNa-Lösung auf der anderen. Loeb hat bei seinen Fischen gefunden, daß der Eintritt der Bromwirkung durch äquivalente NaCl-Mengen zu verhüten ist. Unsere Meerschweinchen verfielen aber trotzdem in einen schweren Bromschlaf und waren am anderen Tage tot, während die Kontrolltiere, welche 16 ccm 4 proz. NaCl-Lösung subcutan bekamen, in ihrem Verhalten gar keine Ähnlichkeit mit den Bromnatriumtieren zeigten; sie waren in ihrem Allgemeinbefinden entweder gar nicht wesentlich oder höchstens anfänglich gestört, und zwar in ganz anderer Weise: sie waren spontan träge, jedoch in ihren Bewegungen vibrierend; die Bewegungen waren rasch, behende und die Muskelspannung kräftig. Diese Störung ging ziemlich rasch vorüber, und die Tiere blieben am Leben. Die großen Salzmengen als solche riefen also nicht die schwere Lähmung und den Tod der Bromnatriumtiere hervor.

Ein Kochsalzmangel als Ursache des akuten Bromnatriumschlafes der Meerschweinchen war danach nicht anzunehmen.



Zur Sicherheit sah ich nochmals nach, ob die einschläfernde Wirkung der Natriumbromidlösung (10 proz.) nicht doch ein osmotischer Effekt sei; denn wenn auch eine äquimolekulare Kochsalzlösung nicht dieselben physiologischen Erscheinungen hervorruft, so könnte das vielleicht auf ungleichen Ausscheidungsbedingungen der beiden Salzarten beruhen, in dem Sinne, daß die Chloride schnell, die Bromide hingegen nur langsam durch die Nieren hindurchgehen. Wir exstirpierten deshalb einem Meerschweinchen in Äthernarkose beide Nieren und injizierten demselben nach 7 Stunden, wo es völlig munter war, 7 ccm 4 proz. NaCl-Lösung $^{2}/_{3}$-(normal) subcutan. Das Tier blieb danach frisch und lebhaft und zeigte keine Störungen. Es war demnach völlig sicher auszuschließen, daß dem Bromnatriumschlaf der Meerschweinchen eine osmotische Schädigung des Nervensystems zugrunde liege.

Der Bromschlaf beruht also auf Bromwirkung.

Auch Kaninchen werden durch Bromnatrium in genügenden Dosen in ähnlicher Weise beeinflußt. Injiziert man einem Kaninchen pro Kilogramm 4,0 g Bromnatrium in 10 proz. Lösung körperwarm, intravenös, so entwickelt sich ein ähnlicher Zustand wie der Bromschlaf der Meerschweinchen, nur tritt er bei der intravenösen Injektion nicht so konstant und nicht so intensiv auf wie bei der subcutanen, welch letztere jedoch für Kaninchen schmerzhaft ist. Dieser narkotische Zustand, der sich im Laufe von einigen Stunden vertieft, kennzeichnet sich dadurch, daß er insbesondere das Großhirn betrifft: Die Tiere zeigen eine Willenslähmung; sie sitzen bewegungslos da, manche lassen den Kopf herabhängen und machen kleine, schläfrige Augen. Dabei beherrschen sie den Hinterkörper sehr gut und korrigieren künstliche Lageveränderungen. Erst wenn die Betäubung schwerer wird, zeigen sie ein ataktisches Schwanken und lassen den Hinterkörper auf die Seite legen.

b) Der Bromschutz der Kaninchen gegen Krampfgifte. Wesentlich anders als bei der akuten Brombetäubung ist nun das Bild, welches die chronische Fütterung kleiner, nicht narkotisierender Bromnatriummengen bei den Kaninchen erzeugt: Wenn man nach dem Vorgang von v. Wyss Tieren von 1—2 kg Gewicht täglich 2,0 g Bromnatrium mittels Schlundsonde verabreicht, so zeigen dieselben in den ersten Tagen äußerlich nichts. Vom 5. oder 6. Tag an beginnen sie mit dem Hinterkörper ataktisch zu schwanken und umzufallen; allmählich entwickelt sich außerdem eine motorische Lähmung, welche von unten nach oben aufsteigt und nach einigen Tagen mit dem Tode des Tieres endigt. Bis zu diesem schwersten Stadium ist das Großhirn der Kaninchen frei. Die Tiere sind nicht schläfrig, sondern wach, laufen im Zimmer umher und schleifen dabei eventuell den Hinterkörper nach. Hingegen zeigen jene motorischen Nervenzentren, durch deren Reizung Campher und Pikrotoxin epileptiforme Krämpfe hervorrufen, eine deutlich verminderte Erregbarkeit, so daß jetzt 10 ccm gesättigte Ringer-Campherlösung oder 2 mg Pikrotoxin nach intravenöser Injektion keine Krämpfe mehr auslösen.

Die akute Brombetäubung der Kaninchen, welche wir wegen ihrer Ähnlichkeit mit dem Bromschlaf der Meerschweinchen als Bromwirkung auffassen, unterscheidet sich also durch einige wesentliche



Symptome von dem chronischen Bromzustand nach Fütterung kleiner, nicht narkotischer Bromnatriummengen. Das legt den Gedanken nahe, daß dem letzteren auch ein anderer physikalisch-chemischer Vorgang im Nervensytem der Tiere zugrunde liegt. Vielleicht handelt es sich hier tatsächlich um eine Chloridverarmung, so wie v. Wyss es gemeint hat. Um diese Auffassung zu prüfen, verabreichte ich einer Anzahl von Kaninchen neben den täglichen Bromnatriumdosen von 2,0—3,0 g gleichzeitig äquivalente Kochsalzmengen (1,0—1,5 g) mittels Schlundsonde per os, in der Absicht, einer stärkeren Chloridverdrängung vorzubeugen. Und tatsächlich blieben die von Wyss beschriebenen Krankheitssymptome, Ataxie, aufsteigende Lähmung und Tod, aus; die Tiere schienen ganz ungestört zu sein, auch wenn wir sie 10 und 17 Tage lang mit Brom- und Kochsalz fütterten. Bei der Prüfung mit Krampfgiften aber stellte sich heraus, daß sowohl die Zentren der Campherkrämpfe als auch diejenigen der Pikrotoxinkrämpfe gehemmt waren.

Wir ziehen daraus folgenden Schluß: Die äußerlich sichtbaren Vergiftungserscheinungen bei den Wyssschen Kaninchen beruhen tatsächlich auf Chloridverarmung des Körpers, wie v. Wyss es behauptet hat. Diese Tiere sind aber gleichzeitig gegen verschiedenartige epileptische Krämpfe geschützt und dieser Schutz beruht auf Bromwirkung im Nervensystem.

Wir haben also bei den Wyssschen Bromkaninchen Symptome von Bromwirkung und Symptome von Chlormangel getrennt. Aber auch das funktionelle Bild dieses Chlormangels erhält durch die spezifische Wirkung des Bromnatriums sein typisches Gepräge, in dem Sinne, daß eine ohne Bromnatrium durch andere Mittel erzeugte Chlorarmut wiederum ein anderes Zustandsbild des Nervensystems hervorruft. Wir machten Kaninchen chlorarm ohne Brom durch Verwendung der Grünwaldschen Diät: Die Tiere bekamen ein sehr kochsalzarmes Futter, nämlich Maiskörner, welche im destillierten Wasser exosmiert waren, und daneben Kalkwasser mittels Schlundsonde als Getränk. Ungefähr nach einer Woche wurde den Kaninchen täglich 1,0 g Diuretin verabreicht. Grünwald[13]) hatte festgestellt, daß die Tiere bei diesem Regime an Chlorhunger sterben, und stellte dieselben den Wyssschen Bromkaninchen gleich. Das klinische Bild dieser Kaninchen unterscheidet sich aber schon äußerlich von dem Verhalten der Wyssschen Bromtiere. Wie bereits Ellinger und Kotake[14]) hervorgehoben haben, sterben die Grünwaldschen Kaninchen ganz unerwartet, nachdem sie wenige Stunden vorher sich noch normal bewegt hatten. Die Wyssschen Tiere hingegen zeigen schon tagelang vor dem Tode die Ataxie und schließlich die all-



mählich aufsteigende Lähmung. Auch die Prüfung mit den Krampfgiften ergab einen Unterschied gegen die Bromkaninchen: Bei den chlorarm ernährten Tieren waren bloß die höheren Krampfzentren gehemmt,

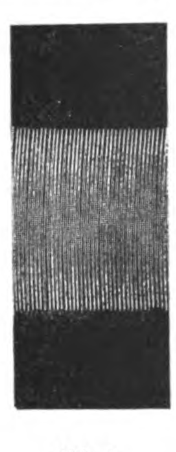


Abb. 1.
Ringer mit 9⁰/₀₀ NaCl.
Herzfrequenz: 54.

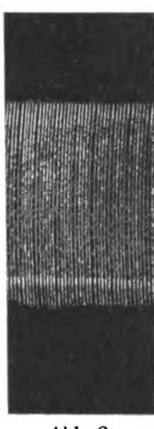


Abb. 2.
Ringer mit 21⁰/₀₀ NaBr (oder außerdem noch mit 0,7⁰/₀₀ KBr und 0,43⁰/₀₀ $CaBr_2$ statt 0,42⁰/₀₀ KCl und 0,24⁰/₀₀ $CaCl_2$).
Herzfrequenz: 52.

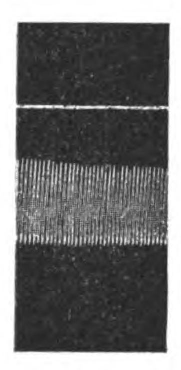


Abb. 3.
Ringer mit 4,5⁰/₀₀ NaCl.
Herzfrequenz: 56
(gegen 58 normal).



Abb. 4.
Ringer mit 29⁰/₀₀ NaJ.
Herzfrequenz: 28
(gegen 54 normal).

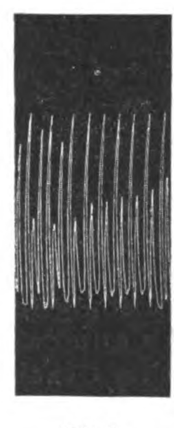


Abb. 5.
Ringer mit 13⁰/₀₀ $NaNO_3$.
Herzfrequenz: 32
(gegen 34 normal).

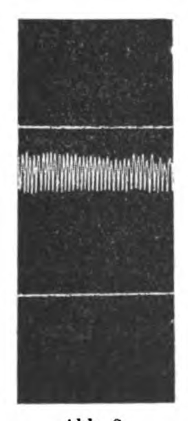


Abb. 6.
Ringer mit 52% Rohrzucker.
Herzfrequenz: 46
(gegen 56 normal).

Abb. 1—6. Froschherzkurven.

welche der Campher angreift, aber nicht die Zentren des Pikrotoxins im Rückenmark.

c) Bromnatriumwirkung auf das überlebende Froschherz. Daß Bromnatrium selbständige biologische Wirkungen hervorbringt, auch unabhängig von dem Prozeß der Chlorverdrängung, geht ferner aus

Beobachtungen am überlebenden Froschherz hervor. Die Herzen wurden in den Williamsschen Apparat eingespannt und mit sauerstoffdurchströmter Ringerlösung gespeist. Die Herzkammer verzeichnete die Kontraktionen mittels Schreibhebels an einem H. Meyerschen Schleifenkymographion. Die Herzen wurden nun verschiedenen Arten von Chlormangel ausgesetzt, indem wir das Natriumchlorid der Ringerlösung einmal durch äquivalente Mengen von Natriumbromid ersetzten, ein andermal durch Natriumjodid, Natriumnitrat, durch Rohrzucker oder, indem wir aus der Ringerlösung einfach die Hälfte des Kochsalzes wegließen (s. Fig. 1—6). Dabei zeigte sich folgendes: Die Bromionen sind im Froschherz funktionell gleichwertig den Chlorionen, indem sie das Herz im Milieu der Ringerlösung zu normaler Tätigkeit befähigen; man kann auch eine fremdartige Lösung aus dem Herzen mittels Bromid-Ringer wieder auswaschen. Alle anderen untersuchten Arten von Chloridmangel verändern die Funktionskurve des Herzens in typischer Weise, und zwar so, daß kein Funktionsbild dem andern gleicht. Tatsächlich ist auch neben der Chlorverarmung stets ein zweiter biologisch wirksamer Faktor in der Ringerlösung verändert: Entweder ist ein neuer chemischer Körper an Stelle der Chlorionen getreten oder es wurde der osmotische Druck verringert. Diese Beobachtungen stimmen im Prinzip mit denjenigen am Warmblüterorganismus überein: Wir können überhaupt nicht von einer Wirkung des Chlordefizits sprechen, sondern der Chloridmangel erzeugt jedesmal andere physiologische Wirkungen, je nachdem, durch welche Begleitumstände er herbeigeführt wurde.

Ergebnisse.

1. Bromnatrium vermag selbständige physiologische Wirkungen auszuüben, unabhängig von dem Prozeß der Chlorverdrängung. Und auch dann, wenn Bromnatrium einen Zustand von Chlorarmut im Organismus erzeugt hat, wird das Funktionsbild durch Bromwirkung charakteristisch gefärbt.

2. Entgegen der bisherigen Anschauung der experimentellen Pharmakologie gelingt es, Meerschweinchen und Kaninchen durch Bromnatrium in Schlaf bzw. Narkose zu versenken.

3. Entgegen früherer Auffassung (Krosz) vermögen Bromionen beim Froschherzen die physiologische Rolle der Chlorionen zu übernehmen und das Herz zu normaler Tätigkeit zu befähigen.

4. Im allgemeinen können wir nicht von physiologischen



Wirkungen des Chlordefizits sprechen, sondern ein Chloridmangel erzeugt jedesmal andere Wirkungen, je nachdem, durch welche Begleitumstände er herbeigeführt wurde.

2. In welcher physikalisch-chemischen Form entfaltet das Brom seine funktionellen Wirkungen?

Zur experimentellen Entscheidung dieser Frage wählte ich einerseits den bereits geschilderten Bromschlaf der Meerschweinchen, anderseits den Bromschutz der Meerschweinchen oder Kaninchen gegen die epileptiformen Campherkrämpfe.

Dafür zunächst ein Beispiel:

Wenn man Meerschweinchen von 200—250 g Körpergewicht wenigstens 1,5—2 ccm 10 proz. Campheröl intraperitoneal einspritzt, so tritt gewöhnlich schon nach 7 Minuten ein epileptiformer Krampfanfall auf. Nach einer Pause folgt ein zweiter und dritter Anfall mit steigender Heftigkeit und schließlich entwickelt sich ein Status epilepticus, bei dem das Tier anfangs mächtig herumgeschleudert wird und schließlich, ganz erschöpft daliegend, noch immer Laufbewegungen und klonische Zuckungen der gesamten Muskulatur zeigt. Dieser Zustand dauert viele Stunden und endet in der Regel mit dem Tod des Tieres.

In der Zeit zwischen den einzelnen Krampfanfällen ist die Erregbarkeit des Tieres gegen Beklopfen sehr gesteigert. Diese schweren epileptiformen Campherkrämpfe können nun durch hohe Bromnatriumdosen unterdrückt werden. Z. B.

Meerschweinchen von 215 g Gewicht.

4^h p. m.	10 ccm 10 proz. BrNa-Lösung subcutan.
4^h 40^m	2 ccm 10 proz. Campheröl intraperitoneal.
4^h 55^m	1. Krampf von kurzer Dauer.
5^h	Großer epileptischer Anfall.
5^h 3^m	Keine gesteigerte Empfindlichkeit gegen Beklopfen.
5^h 5^m	Ein schwacher rudimentärer Anfall: klonisches Zittern mit dem Kopf; keine gesteigerten Reflexe.
5^h 20^m	Tier schläft, verträgt Seitenlage.
5^h 30^m	Mitten im Schlaf ein schwacher epileptischer Anfall: durch einige Sekunden Laufbewegungen mit den Beinen.
5^h 40^m	Tier schläft; Kneifen der Beine löst kurze Reflexzuckungen aus; ein rudimentärer Krampf: einige Laufbewegungen ganz isoliert mit den Vorderbeinen, dann wieder Ruhe.
6^h	Tiefer Schlaf; Kneifreflexe positiv.
6^h 20^m	Tiefe Narkose; kaum Reflexe auslösbar; Tier ganz schlaff, Atmung sehr seicht.
7^h 30^m	Tier reflexlos; seltene Atmung, Abkühlung.
9^h	Tiefster Schlaf.

Am nächsten Morgen: Tier tot.



Hier waren letale Mengen von Campher und von Natriumbromid verwendet worden. Es gelingt jedoch auch, mit schwächeren BrNa-Dosen die Meerschweinchen gegen Campherepilepsie zu schützen; z. B. durch subcutane Injektion von 5 ccm 10proz. Lösung. Das ist eine Dose, welche für sich in der Regel noch keinen schwereren Bromschlaf erzeugt. 45 Minuten nach der Injektion waren mehrere Tiere bereits gegen die Campherkrämpfe geschützt. Es kann sich bei Verwendung solcher schwächeren Dosen ereignen, daß nach längerer Zeit, mitten aus der Ruhe heraus, plötzlich ein leichter Krampfanfall stattfindet, dann aber wieder völlige Ruhe eintritt; oder man merkt es den Tieren an, daß sie gleichsam an der Grenze der Explosion stehen: es kommt zu keinem echten Krampfanfall, aber das Tier zeigt ein klonisches Zittern des Kopfes und Zucken einzelner Muskeln und ist gegen Beklopfen sehr nervös. Umgekehrt kann man, wenn man bei einem Meerschweinchen zuerst Campherepilepsie erzeugt und z. B. nach einer Stunde 8 ccm 10proz. BrNa-Lösung subcutan injiziert, deutlich wahrnehmen, wie binnen 40 Minuten die Anfälle geringer werden und etwa nach 1 Stunde vollständig verschwinden.

Wenn auch manches dafür sprach, daß die narkotische Wirkung den Bromionen (Br′) zuzuschreiben sei, untersuchte ich doch, ob nicht etwa eine Umwandlung der Bromidform (Br′) in die Molekülform (Br_2) im Organismus stattfinde. Denn, wie erwähnt, erschien es an dem Verlauf des Bromnatriumschlafes nach subcutaner Injektion auffallend, daß es so lange dauert, bis die volle Wirkung erreicht ist.

Ich wurde anfänglich auch durch einige andere Beobachtungen bestärkt, in dieser Richtung zu untersuchen. Um nämlich zu sehen, ob nicht doch eine Bromidwirkung vorliege und bloß die Resorption des Natriumbromids von der Subcutis aus sehr langsam vor sich gehe (tatsächlich bleibt die Injektionsquaddel der 10proz. Lösung viele Stunden lang bestehen), injizierten wir den Meerschweinchen die 10proz. Natriumbromidlösung intravenös; wir erwarteten dabei in Übereinstimmung mit anderen Ionen eine sofortige Wirkung. Überraschenderweise blieb jedoch eine solche aus. Selbst wenn man intravenös Dosen injiziert, welche an die stark wirkenden subcutanen heranreichen (0,6—0,7 g BrNa), erzielt man einerseits keine sofortige Wirkung, anderseits erreicht die Wirkung nicht den hohen Grad, wie bei der subcutanen Einverleibung.

Sowohl dieses merkwürdige Verhalten, als auch die Befunde bei Fröschen bestimmten zunächst den weiteren Versuchsplan. Es zeigte sich nämlich, daß Frösche durch Natriumbromid in spezifischer Weise überhaupt nicht betäubt werden. Man kann zwar durch subcutane Injektion größerer Mengen (3—5 ccm 10proz. BrNa-Lösung) die



Frösche in einen narkoseartigen Zustand überführen, wo sie bewegungslos daliegen, sehr abgeschwächte Reflexe haben und Lageveränderungen nicht korrigieren. Man erzielt aber genau dasselbe durch Injektion äquivalenter Kochsalzmengen (3—5 ccm 4 proz. Lösung). Das beweist, daß es sich hier einfach um Salzwirkung und nicht um eine spezifische Bromwirkung handelt.

Ich faßte nun die Möglichkeit ins Auge, daß im Organismus des Warmblüters aus dem Natriumbromid Brom (Br_2) abgespalten werde und in der Molekularform seine einschläfernde Wirkung entfalte. Dieser Vorgang könnte einige Zeit dauern und damit den langsamen Eintritt der Bromwirkung erklären; anderseits ist es denkbar, daß der Kaltblüter diese Spaltung nicht durchführt und deshalb auf Natriumbromid nicht einschläft. Daß hingegen molekulares Brom auch Frösche betäubt, ist durch Untersuchungen von Binz[15]) bekannt, welcher Frösche in einer Bromdampfatmosphäre atmen ließ. Diese Versuchstechnik hat aber manches Mißliche an sich; Verätzungen insbesondere der Respirationsschleimhaut mit reflektorischen Fernwirkungen könnten immerhin das Bild trüben; andererseits tritt dabei die Narkose nicht immer sehr deutlich auf. Ich injizierte deshalb Fröschen eine 1 proz. Bromlösung in physiologischer Kochsalzlösung intravenös, vorsichtig, zehntelkubikzentimeterweise. Nach Verwendung von durchschnittlich 1,2—1,6 ccm unserer Lösung war ein narkotischer Zustand der Frösche eingetreten. Daneben schlug das Herz sehr verlangsamt, z. B. 40 mal in der Minute gegen 66 mal zu Beginn des Versuches. Danach übt also tatsächlich das Brom in der Molekularform narkotische Wirkungen aus.

Jedoch die Versuche, welche ich in dieser Richtung am Meerschweinchen anstellte, sprachen wieder dagegen, daß die einschläfernde Wirkung des Natriumbromids auf dem Umwege über Brom (Br_2) gehe. Die Versuchsanordnung war folgende: Ich prüfte zunächst, ob die intravenöse Injektion von Bromwasser bei den Meerschweinchen akut dieselben charakteristischen Erscheinungen hervorrufe, wie das Natriumbromid bei subcutaner Injektion binnen Stunden. Ich injizierte den Meerschweinchen eine 1 proz. Lösung von Brom in physiologischer Kochsalzlösung langsam, zehntelkubikzentimeterweise intravenös. Es genügen schon sehr geringe Mengen, durchschnittlich 0,5 ccm, um Meerschweinchen von 200—250 g Gewicht akut zu töten. Wurden kleinere Mengen der Bromlösung injiziert, etwa 0,3 ccm, so zeigten die Tiere allerdings ein Verhalten, das wir anfänglich als leichten Bromschlaf deuteten: die Meerschweinchen sitzen still und zusammengekauert da, zittern leicht und machen evtl. auch kleine Augen; Kneifreflexe und Lagekorrektur sind erhalten. Aber dieser Zustand geht in der Regel rasch vorüber; nach 50 Minuten z. B. trifft man die Tiere bereits be-

deutend lebhafter an. Niemals ist es uns gelungen, auf diesem Wege den typischen schweren Schlaf zu erzeugen wie durch hohe Bromnatriumdosen, in welchem die Meerschweinchen in jede beliebige Körperstellung gebracht werden können, ohne darauf zu reagieren. Das ruhige Dasitzen, die zusammengeduckte Haltung, das gesträubte Fell und das Zittern faßte ich später nicht mehr als charakteristische Symptome der Bromwirkung auf, da wir beobachteten, daß auch irgendwelche anderen Eingriffe (verschiedenartige Injektionen, Aderlaß usw.) die Meerschweinchen in einen ähnlichen Zustand überführen können.

Ebensowenig wie den tiefen Bromschlaf konnten wir durch Injektion der Bromlösung einen Schutz gegen die epileptiformen Campherkrämpfe erzielen. Infolgedessen geriet meine Vermutung, daß Natriumbromid auf dem Wege über Brom (Br_2) wirke, bereits ins Wanken. Der Vollständigkeit halber wurden jedoch noch andere Versuche zur Entscheidung der Frage unternommen.

Wenn aus dem Natriumbromid im Körper der Meerschweinchen Brom abgespalten würde und den Schlaf erzeugte, so müßte es gelingen, durch Substanzen, welche die Molekülform des Broms (Br_2) zerstören, den Eintritt des Schlafes zu verhindern oder wenigstens denselben deutlich abzuschwächen. Es gibt zahlreiche Stoffe, welche im Reagensglas die gelbbraune Bromlösung entfärben bzw. zerstören. Ich wählte zuerst das Natriumthiosulfat in 8 proz. Lösung, d. i. ebenfalls $^2/_3$-normal. Gleichzeitig mit der Natriumbromidlösung spritzten wir den Meerschweinchen ein Drittel der äquimolekularen Thiosulfatmenge unter die Haut; die übrigen zwei Drittel sendeten wir in $1^1/_2$—2stündigen Pausen nach, so daß wir während der Entwicklung des Bromschlafes die Tiere unter einem dauernden Strom von Natriumthiosulfat erhielten. Kontrollversuche zeigten, daß die verwendeten Salzmengen als solche die Tiere nicht schädigten. Trotzdem wurde die Natriumbromidwirkung nicht abgeschwächt, im Gegenteil, der Schlaf bei den Bromid-Thiosulfattieren fiel noch stärker aus als bei den Bromidtieren.

Zum gleichen Resultat gelangten wir bei allen übrigen Mitteln, welche wir anwendeten, um die Molekülform des Broms zu zerstören: beim Urotropin in 10 proz. Lösung, beim Harnstoff in 10 proz. Lösung und beim zimtsauren Natrium in 5 proz. Lösung. Alle diese Substanzen wurden reichlich im Übermaß zugeführt, so daß sie imstande waren, ein Vielfaches der tödlichen Dose von Brom (d. i. 5 mg) zu entfärben bzw. zu zerstören. Wir sicherten uns auch gegen den möglichen Einwand, daß etwa Natriumthiosulfat nur im Reagensglas, nicht aber im Organismus die Brommolekülform zerstöre, oder daß etwa die gebildeten Reaktionsprodukte selbst narkotische Eigenschaften besäßen: denn es gelingt, durch vorherige sub-

cutane Injektion von $Na_2S_2O_3$ ein Meerschweinchen gegen die nachfolgende intravenöse Injektion der tödlichen Bromdose zu schützen; die Tiere sind nachher nicht einmal schläfrig:

Meerschweinchen von 200 g Gewicht.

$10^h\ 18^m$ a. m.	2,5 ccm 2,6 proz. $Na_2S_2O_3$ subcutan.
$11^h\ 15^m$	2,5 ccm 2,6 proz. $Na_2S_2O_3$ subcutan.
$11^h\ 40^m$	0,5 ccm 1 proz. Bromlösung intravenös. Tier nachher munter.
$12^h\ 20^m$ p. m.	Tier munter, frißt; entleert blutigen Harn.
$12^h\ 40^m$	Tier läuft lebhaft umher.
$1^h\ 45^m$	Tier läuft lebhaft umher.
$2^h\ 30^m$	Tier läuft lebhaft umher.
$3^h\ 30^m$	Tier läuft lebhaft umher.
Am nächsten Tag:	Tier munter, läuft herum, frißt.

Nach all dem ist es sehr unwahrscheinlich, daß der Organismus des Meerschweinchens aus dem Natriumbromid molekulares Brom abspalte, und daß dieses die narkotischen Wirkungen ausübe. Selbst wenn nicht das Molekül als solches, sondern weitere Umwandlungsprodukte wirksam wären, müßte es doch gelingen, durch Zerstörung des Broms in statu nascendi mittels geeigneter Substanzen die Nervenwirkungen aufzuheben. Daß wir dies nicht vermochten, wurde im vorstehenden ausgeführt. Da ich aber diese Gedankenrichtung einmal aufgenommen hatte, prüfte ich trotzdem noch, ob etwa Umwandlungsprodukte des molekularen Broms dem Natriumbromid analog wirken. Wir wählten einerseits das Reaktionsprodukt aus 1 proz. Bromwasser und Meerschweinchenblut oder -serum, also eine Brom-Eiweißverbindung; diese wirkte auf die Versuchstiere nicht narkotisch. Anderseits prüften wir das Reaktionsprodukt aus 1 proz. Bromwasser mit 1 proz. Natroncarbonatlösung; diese sollte als Repräsentant der alkalischen Gewebsflüssigkeiten gelten. Dabei entstand, wenn auch nicht genau quantitativ, vorwiegend Natriumhypobromit (NaBrO), eine Verbindung, welche das Brom wieder in anderer Form enthält: als Hypobromition (BrO). Wir verglichen auch die Wirkung dieser Lösung mit einer anderen, welche durch Einleiten von Brom in eine schwache Natroncarbonatlösung dargestellt war; diese Lösung enthielt annähernd 1% Hypobromit und wurde wegen der Unbeständigkeit dieser Verbindung sofort nach der Herstellung im Tierversuch verwendet. Die beobachteten funktionellen Wirkungen waren bei beiden Lösungen im wesentlichen gleich.

Natriumhypobromit (NaBrO), intravenös injiziert, führt zu leichten narkotischen Erscheinungen. Dafür folgendes Beispiel:



Meerschweinchen von 190 g Gewicht.

11h 30m a. m.	3 ccm 1 proz. NaBrO-Lösung intravenös.
11h 35m	Tier sofort schläfrig: sitzt still, läßt den Kopf auf der Tischplatte aufliegen; Lidspalte verengt; Ataxie; die über die Tischkante herabgehängten Hinterbeine werden nicht korrigiert; Seitenlage wird vorübergehend vertragen; allgemeine Muskelspannung schlaff; Tier frißt nicht; stark zuckende Bewegungen des Körpers; Kneifreflexe empfindlich.
12h 5m p. m.	Tier schläft noch in mäßig starkem Grade; Rückenlage wird vorübergehend vertragen.
12h 25m	Tier lebhafter als früher, indem es die Rückenlage prompt korrigiert; sonst sitzt es aber da wie ein BrNa-Tier: es sitzt still, Kopf gesenkt, Augen geschlossen; Zittern; es frißt nicht; macht einige Schritte lebhafter, dann schläft es wieder ein.
1h	Bromschlafstellung leichteren Grades; Lagekorrektur positiv; Augen zu; Tier läßt sich für Augenblicke erwecken, dann schläft es wieder ein.
2h	Tier sitzt schläfrig da; korrigiert aber energisch die Lage.
4h	Tier sitzt schläfrig da; korrigiert aber energisch die Lage.

Am nächsten Tag: Tier wach, etwas faul; Urin gibt mittels Guajactinktur Blutreaktion.

Wir erzielten auch in einigen Fällen einen vollständigen Schutz oder eine starke Abschwächung der Campherkrämpfe.

Zahlreiche Tiere starben infolge der Hypobromitinjektion und fast alle bekamen blutigen Urin und schokoladefarbige Nieren. Dabei war der erzielte Schlaf noch keineswegs maximal, noch nicht so tief wie bei höheren Bromnatriumdosen. Diese letzteren hingegen erzeugen, selbst wenn sie letal wirken, keinen blutigen Urin und keine Veränderung des Blutfarbstoffes. Wir ziehen daraus den Schluß, daß das Hypobromition (BrO) nicht die gesuchte Form des Broms ist.

Die Veränderung des Hämoglobins in schokoladefarbiges Methämoglobin trat besonders stark und allgemein wahrnehmbar auf, wenn wir den Tieren Natriumbromat ($NaBrO_3$) injizierten, ein Salz, welches das Brom wieder in anderer Form enthält, nämlich als Bromation (BrO_3). Ich prüfte auch dieses Salz der Vollständigkeit halber. Die erste subcutane Injektion, welche wir mit dieser Substanz einem Meerschweinchen machten (5 ccm 2 proz. Lösung bei einem Tier von 310 g), brachte uns für den ersten Augenblick eine willkommene Überraschung: binnen 30—40 Minuten versank das Tier in einen Zustand, der dem tiefsten Bromschlaf täuschend ähnlich sah. Das ging also mit einer Geschwindigkeit, wie man sie bei subcutaner Injektion wirksamer Ionenarten gewohnt ist. Aber bald entleerte das Tier blutigen Harn, nach einigen Stunden starb es, und bei der Sektion fanden wir durchwegs schokoladefarbiges Blut. Auch die Hoffnung, daß kleinere Dosen bereits narkotisch wirkten und erst größere die Blutveränderung erzeugten, erfüllte sich nicht.



Ich gelangte demnach endgültig zur Anschauung, daß eine chemische Umwandlung des Natriumbromids in irgendwelche anderen Formen (Brommolekül, Bromeiweiß, Hypobromit, Bromat) im Organismus des Meerschweinchens nicht stattfindet und daß die akuten Nervenwirkungen den Bromionen, wenn nicht dem Bromnatriummolekül als solchem zuzuschreiben sind.

Um Anhaltspunkte über etwaige Wirkungen des Bromnatriummoleküls zu gewinnen, wurden außerdem auch mehrere andere Bromsalze geprüft: Kalium-, Ammonium-, Calcium- und Magnesiumbromid.

Das Bromkalium äußerte im wesentlichen ähnliche Wirkungen wie das Bromnatrium, z. B.

Meerschweinchen von 240 g Gewicht.

10^{h} 50^{m} a. m.	7 ccm 8 proz. BrK-Lösung subcutan.
11^{h} 30^{m}	Munter.
11^{h} 50^{m}	Munter.
12^{h} 50^{m} p. m.	Spontan faul, aber in den Bewegungen behende.
2^{h}	Spontan faul, aber in den Bewegungen behende.
4^{h}	Tier liegt faul auf dem Bauch; läuft nicht; Kopf gesenkt, Lidspalte offen; Tier bleibt auf der Seite liegen, zittert: also deutliche Betäubung; Reflexe positiv.
10^{h} 30^{m} p. m.	Tier kann noch sitzen, ataktisches Schwanken; verstellte Hinterbeine werden korrigiert; Kneifreflexe positiv; Seitenlage wird schlaff vertragen: also sichtliche Betäubung.
Am nächsten Tag:	
10^{h} a. m.	Tier kann sich nicht mehr aus der Rückenlage befreien; zittert; Reflexe stark abgeschwächt; heiserer Schrei; Schlaf.
2^{h} p. m.	Tier liegt schlaff auf dem Bauch; keine Lagekorrektur; Kneifreflexe positiv; Zittern in der Kälte.
11^{h} p. m.	Tier liegt schlaff auf dem Bauch; Hinterkörper paretisch; über die Tischkante herabgezogene Hinterbeine werden nicht korrigiert; Korrektur der Seitenlage und Kneifreflexe positiv.
Am 3. Tag:	Tier wach, aber matt.

Beim Kaliumbromid tritt die lange Dauer bis zum Eintritt der schweren narkotischen Erscheinungen (5—6 Stunden) besonders hervor. Es geht hier oft noch langsamer als beim Bromnatrium. Ferner ist das Schließen der Lidspalte fürs Bromnatrium charakteristischer als für Bromkalium. Doch dürften wir nicht fehlgehen, wenn wir diese Abweichungen als nebensächlich auffassen. Die Kaliumionen üben bekanntlich starke Eigenwirkungen auf Herz und Nervensystem aus (erst Erregung, dann Lähmung) und so können sich kleine Modifikationen wohl erklären. Aufs Kaliumion dürfte es auch zu beziehen sein, daß Kaliumbromid bereits in solchen Mengen tödlich wirkt, in welchen Natriumbromid das Leben der Tiere nicht gefährdet. Die



Kaliumionen stören also die Bromidwirkung in ihren Hauptzügen nicht, sondern lassen dieselbe deutlich erkennen.

Ganz anders verhalten sich in dieser Beziehung die Ammonium-Calcium- und Magnesiumionen. Wenn man einen Meerschweinchen von 200 g eine äquivalente Menge von Ammoniumbromid subcutan injiziert (z. B. 5-7 ccm 6,6 proz. Lösung), so entwickelt sich in wenigen Minuten eine schwere Lähmung des Tieres nebst starker Reflexsteigerung. Dann folgen einige klonische Krampfzuckungen, schließlich ein oder zwei allgemeine tonische Streckkrämpfe und dann stirbt das Tier, indem die Atmung stillsteht und das Herz noch etwas weiter schlägt. In etwa 9 Minuten ist das ganze Schauspiel zu Ende. Es handelt sich hier um eine akute Ammoniumvergiftung, welche die Bromidwirkung nicht aufkommen läßt.

Das Calciumbromid wurde zunächst bei Meerschweinchen in Dosen von 5—8 ccm einer $^2/_3$n-Lösung (6%) subcutan injiziert. Solche Tiere zeigen rasch nach der Injektion einsetzende Lähmungserscheinungen; sie fallen mit dem Hinterkörper auf die Seite, sinken flach auf den Boden und zeigen Paresen der Hinterbeine beim Kriechen. Jedenfalls ist das Bild des Bromschlafes durch fremde Erscheinungen verwischt. Später, nach Stunden, verfallen die Tiere in einen Zustand, der einer Brombetäubung ähnlich sieht. Der Ausgang ist in der Regel tödlich. Diese abweichenden Erscheinungen sind auf die Giftigkeit der Calciumionen zu beziehen.

Hingegen wirken kleinere, nicht einschläfernde Bromcalciumgaben bei Kaninchen schützend gegen Krampfgifte auf die gleichen motorischen Zentren wie äquivalente Bromnatriummengen und Wirkungsgrad und Wirkungsdauer sind bei beiden Salzen identisch (vgl. S. 44).

Die Injektion von Magnesiumbromid in $^2/_3$ N-Lösung (12%) führt schon in Mengen von 4 ccm, wo Natriumbromid fast wirkungslos bleibt, binnen 15—30 Minuten zu einer schweren Magnesiumnarkose, wie sie beim Magnesiumsulfat und -chlorid durch Meltzer und Auer[16]) entdeckt wurde; dieselbe wird nach etwa 60 Minuten schwächer; nach einigen Stunden kann das Tier bereits herumlaufen, und am nächsten Morgen ist es völlig munter. Also auch die Magnesiumverbindung des Broms ist wegen der starken Magnesiumwirkung ungeeignet zum Studium der Bromwirkungen.

Da, wie schon erwähnt, Natrium- und Kaliumbromid und in kleineren Dosen auch Calciumbromid in den Hauptzügen ähnlich wirken, schrieb ich die beobachteten Nervenwirkungen nunmehr den Bromionen zu. Mit dieser Ansicht schien nur der Umstand noch nicht zu stimmen, daß es sowohl bei der subcutanen, als auch bei der intravenösen Injektion von Natriumbromid meist stundenlang dauert,



bis eine starke Wirkung eingetreten ist. Dem entgegen wirken doch andere Ionenarten, z. B. Oxalat, Ammonium oder Magnesium, schon binnen Minuten sehr energisch. Ferner ist es auffallend, daß z. B. 7 ccm 10proz. Bromnatriumlösung, intravenös verabreicht, überhaupt keine so starke Wirkung erreichen, wie die gleiche Menge nach subcutaner Injektion. Da ich nun durch alle übrigen Versuchsresultate genötigt war, an der Bromionenwirkung festzuhalten, so mußten die Eigentümlichkeiten im zeitlichen Verlauf der Bromerscheinungen auf besondere Resorptions- und Ausscheidungsbedingungen im Organismus bezogen werden: einerseits könnte die Subcutis in der Regel sehr langsam resorbieren (in der Tat kann man in ganz vereinzelten Fällen auch rascher einsetzende Bromwirkungen beobachten), anderseits wird vielleicht die intravenös injizierte hochprozentige Bromsalzlösung zu rasch durch die Nieren ausgeschieden.

Von solchen Erwägungen ausgehend, exstirpierte ich einer Anzahl von Meerschweinchen die Nieren in Äthernarkose. 6—7 Stunden nachher, als die Tiere völlig munter waren,[1] oder auch erst nach 30 Stunden injizierten wir diesen Meerschweinchen kleinere und größere Natriumbromidmengen intravenös. Dabei fanden wir tatsächlich eine Verstärkung der Wirkung und einen beschleunigten Eintritt derselben.

Schon auffallend kleine Mengen von Natriumbromid (2,5 ccm 10proz. Lösung) erwiesen sich bei nephrektomierten Tieren wirksam und der Schlaf trat bereits binnen Minuten ein, während man bei normalen Tieren bis zu Stunden warten muß. Dosen von 2,5—3 ccm 10proz. Bromnatriumlösung waren noch zu schwach, um auch gegen Campherkrämpfe zu schützen. Bei Dosen von 5 ccm erzielten wir einen temporären Schutz, indem die Campherkrämpfe nicht, wie gewöhnlich, schon nach 7 Minuten, sondern etwa nach 35 Minuten auftraten.

[1] Um den Einwand auszuschließen, daß etwa die mit der Operation verbundene $^1/_2$—$^3/_4$stündige Äthernarkose am Vormittag das Tier um so viel empfindlicher gegen die intravenöse Bromnatriuminjektion gemacht habe, narkotisierte ich Meerschweinchen während derselben Zeitdauer, ohne ihnen die Nieren wegzunehmen. Am Nachmittag bekamen auch sie 5 ccm 10proz. Bromnatriumlösung intravenös. Eine mäßige Steigerung der Empfindlichkeit war bei diesen Tieren wahrzunehmen, in dem Sinne, daß sie nicht erst nach Stunden, sondern schon nach 15 Minuten leichte Bromwirkungen zeigten: etwas spontane Trägheit, Ruhigsitzen, verengte Lidspalte, gesträubtes Fell, leichtes Zittern. Die Erscheinungen vertieften sich auch allmählich etwas, indem die Tiere vorübergehend die Seitenlage vertrugen. Jedoch erreicht die Betäubung niemals einen besonders schweren Grad. Stets blieben die Tiere beweglich und liefen bei Reizung behende herum; kein völliger Mangel der Ortsbewegung, keine Ataxie, kein schlaffes Daliegen und dauerndes Ausbleiben der Lagekorrektur traten auf.

Wir werden danach nicht fehlgehen, wenn wir der



Nephrektomie bei der Beschleunigung und Verstärkung der Bromwirkung einen wesentlichen Anteil zuschreiben.

Zu den Versuchen über die Resorption des Natriumbromids gehören auch diejenigen, wo wir das Bromsalz intraperitonal injizierten.

Schon 20 Minuten nach der Injektion sind hier die Zeichen des beginnenden Bromschlafes wahrzunehmen und nach 40 Minuten ist bereits ein schwerer Zustand entwickelt. Intraperitoneale Injektion von äquivalenten Kochsalzmengen schadet dem Tiere nichts; es kommt höchstens vor, daß es eine kurze Weile nachher, aber ganz vorübergehend, weniger lebhaft ist. Die intraperitoneale Injektion ist also auch eine Methode, um den Eintritt des Bromschlafes zu beschleunigen, die „Latenzzeit" abzukürzen. Versuche bei 1 kg schweren Kaninchen zeigten ferner, daß intravenöse Injektion der Schwellendose (0,28 g BrNa) schon nach 15 Minuten ihre schützende Wirkung gegen Krampfgifte (Campher) ausübt.

Nunmehr war auch die letzte Klippe überwunden und gezeigt, daß unter geeigneten Resorptions- und Ausscheidungsbedingungen die akute Bromnatriumwirkung auch annähernd so rasch eintreten kann, wie die Wirkung anderer Ionenarten, und daß auch von dieser Seite der Auffassung nichts im Wege steht, die am Meerschweinchen beobachteten akuten Nervenwirkungen des Bromnatriums den Bromionen zuzuschreiben.

Kurz nach mir ist E. Bernoulli[17]) auf einem anderen Wege (durch Quellungsversuche und antagonistische Versuche an Bromtieren) zu dem gleichen Schlusse gelangt, daß die Bromwirkung durch Bromionen und unabhängig von der Chlorverdrängung zustande komme.

Ergebnisse.

1. Das Brom im Natriumbromid übt seine narkotische Wirkung in Form von Bromionen aus, nicht nach einer Umwandlung als Brommolekül oder Bromeiweiß und nicht als Hypobromit- oder Bromation.

2. Im Einklang damit wirken auch andere Bromide (Bromkalium, Bromcalcium) dem Bromnatrium prinzipiell ähnlich.

3. Das für eine Ionenwirkung auffallend lange Latenzstadium, mit welchem sich der Bromschlaf nach subcutaner und auch nach intravenöser Injektion von Bromnatrium entwickelt, läßt sich wesentlich abkürzen durch vorherige Nierenexstirpation oder durch intraperitoneale Einverleibung des Salzes.

4. Die narkotische oder toxische Wirkung, welche mole-



kulares Brom (Br_2) im Organismus ausübt, kann durch Einbringen von Natriumthiosulfat in den Kreislauf verhütet werden.

3. Angriffspunkte der Bromwirkung im Nervensystem.

Einige experimentelle Anhaltspunkte suchte ich ferner in der Frage zu gewinnen, welche Abschnitte des Nervensystems durch Bromionen beruhigt werden.

1. Allgemeine Narkose. Der bereits geschilderte Bromschlaf der Meerschweinchen und Kaninchen (S. 18) zeigt an, daß die zentralen Apparate des Willens und des Bewußtseins im allgemeinen, des Gleichgewichtes, der Lageempfindung und der Muskelbewegung durch einmalige hohe Bromnatriumdosen akut narkotisiert oder gelähmt werden können. Auffallend lange bleiben die Kneif- und Schmerzreflexe erhalten.

Als Antagonisten gegen die Brombetäubung wirken Pikrotoxin und Strychnin. Durch eine solche Injektion kann ein Meerschweinchen oder Kaninchen aus dem tiefen Bromschlaf vorübergehend aufgeweckt werden. Z. B.:

Pikrotoxinversuch.

Wenn die Tiere durch hohe Bromnatriumdosen (10 ccm der 10 proz. Lösung) in Schlaf versenkt wurden und z. B. $5^1/_2$ Stunden nach der Bromidinjektion 2 mg Pikrotoxin subcutan erhielten, wurden die schlafend daliegenden Tiere binnen 15 Minuten munter und liefen herum; nach 30 Minuten stellten sich Krämpfe von mäßiger Stärke ein, welche nach einer Viertelstunde wieder nachließen; weitere 15 Minuten hindurch liefen die Tiere noch sehr lebhaft umher, und etwa 60 Minuten nach der Pikrotoxineinspritzung schliefen sie wieder ein.

Strychninversuch.

Meerschweinchen von 235 g Gewicht.

11^h 15^m a. m.	7 ccm 10 proz. BrNa-Lösung subcutan.
11^h 55^m	Tier leicht träge, läuft nicht.
1^h p. m.	Tier sitzt ruhig; Muskelspannung vermindert, schlaff; verstellte Hinterbeine (Tischkante) werden nicht korrigiert; Seitenlage wird vertragen; Kneifreflexe positiv; Ataxie; leichtes Zittern; Tier liegt mitunter schlaff auf dem Bauch.
1^h	1 mg Strychnin subcutan. Trotz der Injektionsschmerzen schreit das Tier bloß und läuft nicht von der Stelle; Kopf liegt auf der Tischplatte auf; matter Blick.
1^h 5^m	Tier hebt sehr rasch den Kopf und hält ihn hoch; es ist gegen Beklopfen und gegen Schall empfindlicher geworden.



1h 7m	Tier korrigiert energisch jede Verstellung der Hinterbeine und die Seitenlage; es wird lebhaft und läuft herum, richtet sich mit dem Vorderkörper hoch auf. (Die Beine werden tonisch steif gehalten; so werden die hinteren Extremitäten öfter unbewegt nachgeschleift; sie setzen der Beugung einen Widerstand entgegen: Strychnintypus.)
1h 15m	Starke reflektorische Übererregbarkeit; mächtiges Zusammenzucken des Körpers.
1h 32m	Übererregbarkeit etwas geringer; Tier im allgemeinen noch munterer als ursprünglich; korrigiert Lageveränderungen, läuft aber nicht mehr spontan herum.
1h 55m	Strychninzustand wieder vorüber; Tier schläfrig wie vorher; Lagekorrektur zumeist negativ.
5h 5m	Schwerer Grad von Bromschlaf; Tier liegt da; 1 mg Strychnin subcutan.
5h 20m	Tier wieder aufgewacht, sehr nervös, erregbar.
5h 50m	Tier etwas ruhiger.

Am nächsten Tag: Tier noch schläfrig, bleibt auf der Seite liegen, frißt aber.

In ähnlicher Weise wie die Meerschweinchen kann man auch Kaninchen durch subcutane Strychnininjektionen ($^3/_4$ mg) vorübergehend aus dem Bromidzustand erwecken.

Des weiteren wurde der Einfluß des Bromnatriums auf gewisse motorische Zentren oder Nervenabschnitte geprüft, welche durch bestimmte Krampfgifte erregt werden: durch Cocain, Campher, Pikrotoxin, Strychnin und Physostigmin.

2. Motorische Zentren in Großhirn und Hirnstamm. Cocain erzeugt bei Kaninchen nach subcutaner Injektion klonisch-tonische Krämpfe. Die klonischen Zuckungen sind durch Erregung der Hirnrinde bzw. des Großhirns bedingt, die tonische Starre der Extremitäten hingegen durch Reizung des Hirnstammes [A. Fuchs[18])]. Die betreffenden Zentren im Großhirn können durch Bromnatrium oder Bromcalcium akut ruhiggestellt werden. Dazu genügen schon kleinere, noch nicht allgemein narkotisierende Dosen. Die tonisch innervierenden Zentren des Hirnstammes hingegen werden durch Bromnatrium in gleichen Mengen nicht sicher beeinflußt:

Von acht ca. 1 kg schweren Kaninchen bekamen vier dreimal zweistündlich je 0,56 g NaBr (4 ccm 14 proz. Lösung), und vier Tiere äquivalente Mengen, d. i. dreimal 0,4 g $CaBr_2$ (4 ccm 10 proz. Lösung) subcutan und sodann 30 Minuten nach der letzten Injektion 0,07 g Cocainum hydrochloricum subcutan*). Daraufhin zeigten vier Tiere keine Erscheinungen und vier nur die tonische Starre der Extremitäten ohne Klonismen.

*) Das Cocain verabreichten wir subcutan, weil bei der intravenösen Injektion die Erzeugung der klonischen Krämpfe unsicher ist (tödliche Cocainwirkung). Alle anderen Krampfgifte injizierten wir aber intravenös, um eine evtl. Resorptionshemmung auszuschließen.



3. Motorische Zentren im verlängten Mark. Intravenöse Injektion von Campher (bei Kaninchen von 1 kg Gewicht 10 ccm gesättigter, d. i. 0,142 proz. Lösung in Ringerscher Flüssigkeit) ruft epileptiforme Krämpfe, Opisthotonus, klonische Zuckungen der Extremitäten, Trismus und Zuckungen der Gesichtsmuskeln hervor [H. Leo[19])]. Der Campher reitz neben motorischen Zentren des Großhirns auch solche der Medulla oblongata [H. Meyer und R. Gottlieb[20])]. Diese Zentren werden durch Bromnatrium oder Bromcalcium in narkotischen, aber auch in kleineren, nicht narkotischen Mengen betäubt.

Von acht Kaninchen mit durchschnittlich 1 kg Gewicht bekamen vier Tiere dreimal zweistündlich 0,56 g BrNa in 14 proz. Lösung und vier Tiere dreimal 0,4 g Bromcalcium in 10 proz. Lösung subcutan. 30 Minuten nach der letzten Injektion erhielt jedes Tier 10 ccm gesättigte Ringer-Campherlösung intravenös. Sieben Kaninchen bekamen daraufhin keine Krämpfe und eines nur vereinzelte Zuckungen der Gesichtsmuskeln.

Auch bei Meerschweinchen werden die Campherkrämpfe durch vorangehende Bromnatriumgaben verhütet oder durch nachträgliche Injektion aufgehoben (vgl. S. 25).

4. Motorische Zentren im Rückenmark. Pikrotoxin besitzt neben seinen Angriffspunkten oberhalb des Rückenmarkes auch krampferregende Wirkung auf motorische Zentren im Rückenmark [Luchsinger[21])]. Diese letzteren können durch Bromionen ebenfalls beruhigt werden, aber man braucht dazu entweder etwas höhere Dosen oder eine längere Zirkulationsdauer des Bromnatriums im Blut.

Wurden Kaninchen von ca. 1 kg Gewicht dreimal zweistündlich durch subcutane Injektion vorbehandelt, so genügte die Menge von 0,56 g Bromnatrium pro dosi zwar zur Abschwächung, aber nicht — wie bei den Cocain- und Campherkrämpfen — zur völligen Aufhebung der Pikrotoxinkrämpfe (wirksame Schwellendose von Pikrotoxin: 2 mg intravenös). Bromnatriummengen von 0,7 g wirkten hingegen — abgesehen von einzelnen Zuckungen der Gesichtsmuskeln — vollkommen. Von äquivalenten Bromcalciumdosen wirkten dreimal 0,4 g gar nicht beruhigend, dreimal 0,5 g hingegen schwächten die Pikrotoxinkrämpfe ab.

Hohe, allgemein narkotisierende Bromnatriummengen vermochten bei Meerschweinchen sowohl im ersten Stadium des Bromschlafes (2 Stunden nach der Injektion), als auch im späteren Stadium ($5^1/_2$ Stunden nach der Injektion) die Pikrotoxinkrämpfe nur abzuschwächen und nicht völlig zu verhüten. Die Tiere bleiben aber dabei am Leben, während die Kontrolltiere unter heftigsten Krämpfen binnen Minuten zugrunde gingen (2 mg Pikrotoxin subcutan bei Meerschweinchen von durchschnittlich 320 g; verwendete Bromnatriummengen: 7—10 ccm 10 proz. Lösung).

Bei Kaninchen erwiesen sich nach Injektion narkotischer Mengen (4 g Bromnatrium pro Kilogramm Körpergewicht intravenös) in der ersten Zeit die Zentren der Pikrotoxinkrämpfe im Rückenmark noch nicht als geschützt, während die Zentren der Cocain- und Campherkrämpfe in Großhirn und verlängertem Mark bereits nach 30 Minuten gehemmt waren. Einige Stunden später waren dann auch die motorischen Rückenmarkszentren gegen Pikrotoxin unempfindlich (2 mg intravenös).



Also, wenn auch eine große Bromnatriummenge im Blut zirkuliert, dauert es bei den Krampfzentren im Rückenmark längere Zeit bis zur Ruhigstellung als bei den höher gelegenen Zentren in Großhirn und verlängertem Mark. Die Stromdauer des Bromnatriums im Organismus spielt dabei eine entscheidende Rolle.. Denn eine hohe Arzneikonzentration im Blut ist dabei gar nicht notwendig. Es genügt, wenn man den Kaninchen kleine, nicht narkotisierende Bromnatriummengen (2 g pro Tag) mittels Schlundsonde zuführt, aber durch längere Zeit (5 bis 6 Tage oder mehr). Auch dann sind die Rückenmarkszentren gegen Pikrotoxin geschützt. Daß dies auf Wirkung der Bromionen beruht und nicht von der gleichzeitig eintretenden Kochsalzverdrängung im Organismus abhängt, wurde bereits bewiesen (S. 21). Der daraus abgeleitete Begriff von der Dauer eines Arzneistromes im Blut führt, verallgemeinert, in der klinischen Arzneitechnik nicht nur beim Brom, sondern auch bei anderen Arzneien zu wertvollen Erfolgen (vgl. S. 57).

5. Die sensiblen Abschnitte der Reflexbogen. Die tonischen Reflexkrämpfe infolge von Strychnin sind durch elektive Erregbarkeitssteigerung in den sensiblen Abschnitten der Reflexbogen (in den „Schaltneuronen") in Gehirn und Rückenmark bedingt [H. Meyer[22])].

Einmalige hohe, narkotisierende Bromnatriummengen vermochten bei Meerschweinchen die Strychninkrämpfe weder in der ersten Zeit des Bromschlafes (2 Stunden nach der Injektion), noch im Spätstadium (6 Stunden nach der Injektion) völlig zu verhüten. Die Krämpfe waren aber abgeschwächt und die Tiere überlebten die Vergiftung, während die Kontrolltiere binnen Minuten unter starken Streckkrämpfen zugrunde gingen (2 mg Strychninum nitricum subcutan bei Meerschweinchen von 200 bis 250 g; 10 ccm 10 proz. BrNa-Lösung subcutan).

Wiederholte kleinere Dosen hingegen (3 mal zweistündlich 0,28 g BrNa in 14 proz. Lösung subcutan oder 3 mal 0,2 g Br_2Ca in 10 proz. Lösung) vermochten Meerschweinchen von 250 g gegen die krampferzeugende Wirkung von 0,07 mg Strychnin, intravenös injiziert, zu schützen, so daß nur die allgemeine Reflexerregbarkeit der Tiere anstieg (neun Tiere).

Analoge Versuche bei Kaninchen gelangen jedoch nicht, auch bei Injektion etwas höherer Bromsalzmengen wie beim Pikrotoxin oder bei täglicher Fütterung von 2 g Bromnatrium durch 4 oder 5 Tage nicht.

Sechs Kaninchen von 1—1,5 kg erhielten dreimal zweistündlich 0,56 oder 0,7 g BrNa in 14 proz. Lösung subcutan und sechs andere dreimal 0,4 oder 0,5 g Br_2Ca in 10 proz. Lösung. Vier Kaninchen bekamen durch 4 oder 5 Tage je 2 g BrNa per os. Keines der Tiere war gegen die krampferzeugende Schwellendose von 0,5 mg Strychnin (intravenös) geschützt.

Danach vermögen Bromionen auf die sensiblen Anteile der Reflexbogen eine beruhigende Wirkung bei Meerschweinchen auszuüben, bei



Kaninchen hingegen nicht. Die Wirkung ist also bei verschiedenen Tierarten verschieden.

6. Die motorischen Nervenendigungen in den Skelettmuskeln. Physostigmin steigert die Erregbarkeit der motorischen Nervenendigungen in der quergestreiften Muskulatur und führt dadurch zu fibrillären Muskelzuckungen und zum Schütteln der vergifteten Tiere. Bromnatrium oder Bromcalcium in nicht narkotischen Mengen vermochten weder bei Meerschweinchen noch bei Kaninchen die Physostigminzuckungen zu verhüten.

Vier Meerschweinchen von 250 g erhielten dreimal zweistündlich 0,28 g BrNa in 14 proz. Lösung, oder 0,2 g Br_2Ca in 10 proz. Lösung subcutan, und 30 Minuten nach der letzten Injektion 0,3 mg Physostigminum salicylicum intravenös.

Die Kaninchen von 1 kg bekamen dreimal zweistündlich 0,56 g BrNa oder 0,4 g Br_2Ca subcutan, und dann 0,5 mg Physostigmin intravenös.

Ergebnisse.

1. Bei den bisherigen Versuchen an Meerschweinchen und Kaninchen erwiesen sich die Bromionen fähig, außer allgemeiner Narkose auch in nicht narkotischen Mengen die Erregbarkeit verschiedener motorischer Nervenzentren gegen Krampfreize herabzusetzen, und zwar von Zentren im Großhirn, verlängerten Mark und Rückenmark. Gewisse tonisch innervierende Zentren des Hirnstammes und die motorischen Nervenendigungen in der Skelettmuskulatur werden durch Bromionen nicht beruhigt. Die sensiblen Abschnitte der Reflexbogen werden bei Meerschweinchen hemmend beeinflußt, bei Kaninchen hingegen nicht.

2. Die allgemeine Brombetäubung der Meerschweinchen und Kaninchen kann durch Strychnin oder Pikrotoxin antagonistisch beeinflußt werden.

3. Die Ruhigstellung mancher Zentren wird vollkommener erreicht, wenn man kleine Bromsalzmengen durch längere Zeit einwirken läßt, als wenn eine große Menge kurze Zeit wirkt. Mit anderen Worten: Manche Wirkungen hängen mehr von der Dauer als von der Konzentration des Arzneistromes im Blut ab.

4. Wirkung verschiedener Bromsalze und Unterschied zwischen der Wirkung anorganischer und organischer Brompräparate.

Die meisten Tierversuche über die Wirkungsweise des Broms im Organismus wurden mit Bromnatrium ausgeführt. Ein Vergleich dieser Verbindung mit anderen Bromsalzen ergab folgendes:



1. **Bromkalium.** Die Narkose oder der Schlaf, welchen Bromkalium bei Meerschweinchen erzeugt (7 bis 10 ccm 8proz. Lösung subcutan bei Tieren von 240 g), gleicht in den Hauptzügen der Betäubung, welche durch äquivalente Bromnatriummengen hervorgerufen wird (vgl. S. 31). Hingegen wirkt Bromkalium bereits in solchen Mengen tödlich, in welchen Bromnatrium das Leben der Tiere nicht gefährdet. Diese Erscheinung ist auf die Kaliumionen zu beziehen, welche starke Eigenwirkungen auf Herz und Nervensystem ausüben (erst Erregung, dann Lähmung).

Sehr deutlich zeigt sich der Unterschied der Bromnatrium- und Bromkaliumwirkung auch bei Fröschen. Hier erzielt man durch Bromkalium Herabsetzung der Reflexe und Verlangsamung der Herzschläge [Krosz[23])], während äquivalente Mengen von Bromnatrium keine Funktionsänderung bewirken.

2. **Bromammonium.** Die subcutane Injektion von Ammoniumbromid in äquivalenten Mengen zu schlaferzeugenden Bromnatriumdosen (5—7 ccm 6,6proz. NH_4Br bei Meerschweinchen von 200 g) führt binnen wenigen Minuten zu einer schweren Lähmung des Tieres nebst starker Reflexsteigerung, zu klonisch-tonischen Krämpfen und tödlichem Ausgang unter Lähmung der Atmung. Die akute Wirkung der Ammoniumionen läßt also das Bild der Bromwirkung erst nicht aufkommen.

3. **Erlenmeyersche Mischung.** Interessant ist das Verhalten des Ammoniumbromids im Erlenmeyerschen Gemisch. Ich injizierte subcutan eine Lösung von 2 g Bromkalium, 2 g Bromnatrium und 1 g Bromammonium in 50 ccm Wasser, d. i. also eine 10proz. Salzlösung. Davon verabreichte ich den Meerschweinchen 6 ccm; das entspricht einem Gehalt von 0,12 g Ammoniumbromid; z. B.

Meerschweinchen von 240 g Gewicht.

10^h 50^m a. m.	6 ccm Erlenmeyer subcutan.
11^h 5^m	Tier sitzt ruhig, schließt die Augen, läßt die Hinterbeine verstellen; Schmerzempfindung herabgesetzt; Lagekorrektur positiv.
11^h 10^m	Beginnender Schlaf: Kopf gesenkt, seitlich geneigt, Lidspalte geschlossen; Zittern und Taumeln.
11^h 30^m	Tier liegt auf dem Bauch, zittert; Augen verengt; Tier läuft nicht; Lagekorrektur prompt; Kneifreflexe hinten abgeschwächt; Parese des Hinterkörpers.
11^h 45^m	Status idem.
12^h 50^m p. m.	Tier matt, ataktisch; Reflexe positiv, Lagekorrektur prompt.
2^h	Betäubung jetzt schwerer; Tier bleibt auf der Seite liegen; Reflexe positiv; starkes ataktisches Schwanken; Tier liegt auf dem Bauch.
4^h	Ziemlich tiefer Schlaf; Tier korrigiert verstellte Hinterbeine, sowie Seiten- oder Rückenlage nicht; Tier schlaff; Reflexe positiv; Zittern nur in der Kälte, nicht in der Wärme.



10h 30m p. m. Tiefe schlaffe Narkose; Kneifreflexe positiv.
Am nächsten Tag:
10h a. m. Tier liegt noch immer ruhig da, korrigiert Lageveränderungen mangelhaft; Kneifreflexe abgeschwächt.
2h p. m. Tier liegt auf dem Bauch; matt, paretisch; Lage wird korrigiert, aber langsam.
11h p. m. Tier munter.
Am 3. Tag früh Tier munter.

Abweichend vom Bromnatriumschlaf tritt hier sehr rasch eine Schläfrigkeit des Tieres ein, verbunden mit Ataxie und abgeschwächten Reflexen. Dabei zeigt sich eine leichte motorische Parese insbesondere des Hinterkörpers. Die Lagekorrektur hingegen erfolgt prompt. Dieses Bild entspricht nicht dem gewöhnlichen Bromschlaf. Tatsächlich kommt dieser erst später voll zum Ausdruck, etwa nach 3 Stunden, also mit der gewohnten „Inkubationsfrist" wie beim Natrium- und Kaliumbromid. Die anfänglichen Symptome sind hingegen durch Ammoniumionen erzeugt; es handelt sich um eine leichte Lähmung.

Wenn man nun die gleiche Menge von Ammoniumbromid, welche in der verwendeten Dose des Erlenmeyerschen Gemisches enthalten ist, allein einem Meerschweinchen injiziert (2 ccm 6 proz. Lösung, d. i. 0,12 g NH_4 Br). so stirbt das Tier in 20—30 Minuten an akuter Ammoniumvergiftung. Wir stehen hier vor der interessanten Tatsache, daß schlaferzeugende Mengen des Erlenmeyerschen Gemisches, welche das Leben der Tiere nicht gefährden, solche Ammoniumbromidmengen enthalten, welche für sich allein das Tier töten. Im Erlenmeyerschen Gemisch wird also das giftige Ammoniumion durch andere Ionen abgeschwächt ähnlich wie in der Ringerschen Lösung z. B. das Kalium durch Calcium. Es wäre biologisch interessant, diese Verhältnisse genau zu studieren; wir haben es jedoch unterlassen, um nicht von unserem Thema zu weit abzuschweifen.

Weiterhin wurde noch der Einfluß der Erlenmeyerschen Mischung auf die verschiedenen Krampfzentren im Nervensystem der Kaninchen geprüft.

Von dem Erlenmeyerschen Gemisch wurden solche Mengen verwendet, die den gleichen Bromgehalt hatten, wie die entsprechenden Bromnatriumdosen, welche zur Unterdrückung der Krämpfe genügten —, und zwar in folgender Lösung:

5,4 g Natrii bromati
5,4 g Kalii bromati
2,7 g Ammonii bromati
100,0 Aq. destillatae.

Diese Lösung entspricht bezüglich des Bromgehaltes der 14 proz. Lösung von Bromnatrium. Wir injizierten immer 4 ccm davon sub-



cutan, ebenso wie in den früheren Versuchen 4 ccm der 14proz. Bromnatriumlösung. Für die Fütterung mittels Schlundsonde nahmen wir 14 ccm der Lösung, was ungefähr 2 g der Bromsalze entspricht.

Die Erlenmeyersche Mischung wandten wir ausschließlich subcutan oder per os an. Die intravenöse Anwendung war unmöglich, da schon minimale Dosen dieser Lösung die heftigsten Krämpfe hervorriefen und die Tiere nach 1—2 Minuten zugrunde gingen. Diese ungünstige Wirkung der Erlenmeyerschen Mischung bei der intravenösen Anwendung kommt durch die Ammoniumionen zustande.

Die subcutane Injektion von Mengen dieser Mischung hingegen ertrugen die Tiere ganz gut. Nur in einigen Fällen konnte man nach der zweiten oder dritten Injektion leichtes Zittern beobachten. Nach 1—2 Minuten hörte dasselbe aber auf, und die Tiere fühlten sich anscheinend wohl.

a) Die Cocainzentren im Großhirn. Acht Kaninchen von nahezu 1 kg Gewicht erhielten 3mal zweistündlich 4 ccm 13,5proz. Erlenmeyerlösung subcutan und 30 Minuten nach der letzten Injektion 0,07 g Cocainum hydrochloricum (5%) pro kg subcutan. Von diesen Tieren reagierten sechs mit sehr starken klonischen Krämpfen und nur zwei blieben ohne Erscheinungen. Indessen schützten Bromnatrium und Bromcalcium allein gegen die klonischen Cocainkrämpfe sehr gut. Es ist daher zu vermuten, daß die Anwesenheit der Ammoniumionen die günstige Wirkung der Bromionen auf die Rinde stört.

Diese Vermutung ist um so wahrscheinlicher, als bei chronischer Anwendung dieser Mischung per os, wo die Ammoniumionen ihre Wirkung nicht so stürmisch entfalten, diese auf die Hirnrinde ebenso wirkt wie Bromnatrium und das Auftreten von Krämpfen hemmt.

Zwei Kaninchen von 1 kg bekamen durch 4 Tage je 14 ccm Erlenmeyerlösung (2 g Bromsalze) per os und 2 Stunden nach der letzten Dose 0,07 g Cocainum hydrochloricum subcutan. Beide Tiere waren gegen die Krämpfe geschützt, während das Kontrolltier, wie immer, mit Krämpfen reagierte.

Bei chronischer Anwendung der Erlenmeyerschen Mischung bemerkt man außerdem typische Bilder chronischer Bromvergiftung, d. h. den paretischen Zustand der hinteren Extremitäten, die Verminderung der Reflexe usw., welche (vgl. S. 21) nicht auf Bromionen, sondern auf Chlorverdrängung zu beziehen sind. Wir können also sagen, daß bei der akuten subcutanen Anwendung die Erlenmeyersche Mischung eine hemmende Wirkung auf die Cocainzentren der Hirnrinde nicht ausübt, daß aber bei chronischer Vorbehandlung per os ihre Wirkung dieselbe ist wie die des Bromnatriums.

b) Die Campherzentren im verlängerten Mark. Diese erwiesen sich bei vier 1 kg schweren Kaninchen nach Vorbehandlung mit



Erlenmeyerscher Mischung durchwegs als geschützt. (Dreimal zweistündlich je 4 ccm 13,5 proz. Lösung subcutan; 30 Minuten nach der letzten Injektion 10 ccm Ringer-Campher-Lösung intravenös.)

c) Die Pikrotoxinzentren im Rückenmark. Was die Wirkung der Erlenmeyerschen Mischung auf die von Pikrotoxin gereizten Zentren betrifft, so ergaben sich in allen Fällen negative Erfolge.

Drei gegen 1 kg schwere Kaninchen wurden in der üblichen Weise dreimal zweistündlich mit Erlenmeyer subcutan gespritzt, drei andere erhielten durch 4 Tage je 14 ccm 13,5 proz. Lösung per os. Die intravenöse Injektion von 2 mg Pikrotoxin löste bei sämtlichen Tieren typische epileptiforme Krämpfe aus.

Da wir wissen, daß die Vorbehandlung mit Bromnatrium die Krampfanfälle abschwächt und, in großen Mengen oder durch mehrere Tage angewandt, diese Krämpfe auch unterdrücken kann, so ergibt sich, daß die Erlenmeyersche Mischung auf die Pikrotoxinzentren weniger stark einwirkt als Bromnatrium.

d) Die sensiblen Abschnitte der Reflexbogen. Diese werden gegen die erregbarkeitssteigernde Wirkung des Strychnins durch die Erlenmeyer-Mischung nicht geschützt, weder im akuten Versuch, noch nach mehrtägiger Fütterung.

Drei Kaninchen von 1 kg dreimal zweistündlich in der üblichen Weise injiziert und drei andere durch vier Tage mit der gewohnten Dose gefüttert. Strychninmenge: 0,5 mg intravenös. Alle Tiere bekamen Strychninkrämpfe.

Diese Resultate entsprechen vollkommen den Versuchen mit Bromnatrium allein, da auch dieses außerstande war, die Tiere vor Strychninkrämpfen zu schützen.

e) Die motorischen Nervenendigungen in den Skelettmuskeln. Ebensowenig wie Bromnatrium vermochte die Erlenmeyer-Mischung die Erregbarkeit der motorischen Nervenendigungen gegen Physostigmin herabzusetzen.

Vier Kaninchen von 1 kg, dreimal zweistündlich mit den üblichen Dosen vorbehandelt. Physostigmin: 0,8 mg intravenös. Alle Tiere zeigten allgemeines Schütteln und fibrilläre Muskelzuckungen.

Aus den vorliegenden Versuchsdaten können wir schließen, daß **die Angriffspunkte der Erlenmeyerschen Mischung von denen des Bromnatriums zum Teil verschieden sind: bei der akuten subcutanen Darreichung wird die krampfstillende Wirkung der Bromionen auf die Hirnrinde durch die erregende Wirkung der Ammoniumionen gestört. Und bei der chronischen Zufuhr per os bleibt der Schutz gegen die Pikrotoxinkrämpfe im Rückenmark aus.**

In der Absicht, der Frage nach den Vorzügen der Erlenmeyerschen Mischung näherzutreten, wurden noch Versuche mit verschiedenen Mengen der Mischung angestellt:



Kaninchen. Ringer-Campher intravenös. 13,5proz. Erlenmeyersche Mischung subcutan.

Gewicht	970 g	1000	2000	1000	1170
7^h 30^m	0,5 ccm Erl. M.	1,0 ccm Erl. M.	2,0 ccm Erl. M.	3,0 ccm Erl. M.	4,0 ccm Erl. M.
9^h 30^m	0,5 ,, ,, ,,	1,0 ,, ,, ,,	2,0 ,, ,, ,,	3,0 ,, ,, ,,	4,0 ,, ,, ,,
11^h 30^m	0,5 ,, ,, ,,	1,0 ,, ,, ,,	2,0 ,, ,, ,,	3,0 ,, ,, ,,	4,0 ,, ,, ,,
12^h	10 ccm Camph.	10 ccm Camph.	10 ccm Camph.	10 ccm Camph.	10 ccm Camph.
	Typischer Krampfanfall	Typischer Krampfanfall	Keine Erscheinungen		

Betrachten wir diese Tabelle, so sehen wir, daß erst Dosen von 2,0 ccm und mehr die Tiere gegen Krampfanfälle sicher schützen konnten. Frühere Versuche mit Natriumbromid zeigten, daß 2 ccm und mehr der äquivalenten Lösung auch vollkommen die Krämpfe unterdrückten. Auf Grund dieser Beobachtungen muß man sagen, **daß die Kombination der Bromsalze in Gestalt der sogenannten Erlenmeyerschen Mischung auch in quantitativer Beziehung keine Vorzüge vor Bromnatrium allein hat.**

4. Bromcalcium. Nach subcutaner Injektion hoher narkotischer Dosen von Bromcalcium (5 bis 8 ccm 6 proz. Lösung bei Meerschweinchen von 220 g) zeigen die Tiere rasch einsetzende Lähmungserscheinungen. Sie fallen mit dem Hinterkörper auf die Seite, sinken flach auf den Boden und zeigen Paresen der Hinterbeine beim Kriechen. Das Bild des Bromschlafes ist durch fremde Erscheinungen verwischt und der Ausgang ist in der Regel tödlich. Dieser abweichende Verlauf wird durch die Giftwirkung der Calciumionen bedingt.

Bei der Verwendung nicht narkotischer Dosen hingegen wirkt bei Kaninchen Bromcalcium analog dem Bromnatrium schützend gegen die untersuchten Krampfgifte (vgl. S. 32). Die durch Bromcalcium beruhigten motorischen Nervenzentren sind dieselben wie beim Bromnatrium und auch in quantitativer Hinsicht sind Wirkungsgrad und Wirkungsdauer bei beiden Salzen identisch (s. Kurve, Fig. 7). Die Calciumionen bleiben dabei ohne Einfluß.

5. Brommagnesium. Die subcutane Injektion von Magnesiumbromid in $^2/_3$-Normallösung (12%) führt bei Meerschweinchen schon in Mengen von 4 ccm, wo Natriumbromid fast wirkungslos bleibt, binnen 15 bis 30 Minuten zu einer schweren Magnesiumnarkose. Die Wirkung der Magnesiumionen überwiegt und verdeckt also den Einfluß der Bromionen.

6. Organische Bromverbindungen. Schließlich beobachtete ich noch die Wirkung einiger organischen Bromverbindungen. Diejenigen, welche in der Lösung Bromidreaktion geben, erscheinen

von vornherein befähigt, auch die akute Bromionenwirkung im Organismus auszuüben. Das gilt z. B. für Peptobrom-Eigon (Bromgehalt ca. 11%). Dasselbe erzeugt in wässeriger Lösung (4 g in 12 ccm Wasser) *) nach subcutaner Injektion beim Meerschweinchen Bromschlaf. Dabei bietet natürlich die an sich giftige Peptonkomponente keinen Vorteil vor dem Natriumsalz.

Von 10% Bromipin injizierte ich 4 ccm intraperitoneal (d. i. 0,4 g Brom), ohne einen deutlichen Bromschlaf dadurch zu erzielen.

Bromural mit einem Bromgehalt von 35,8% ist ein in Wasser und Äther löslicher Körper und charakterisiert sich schon dadurch als

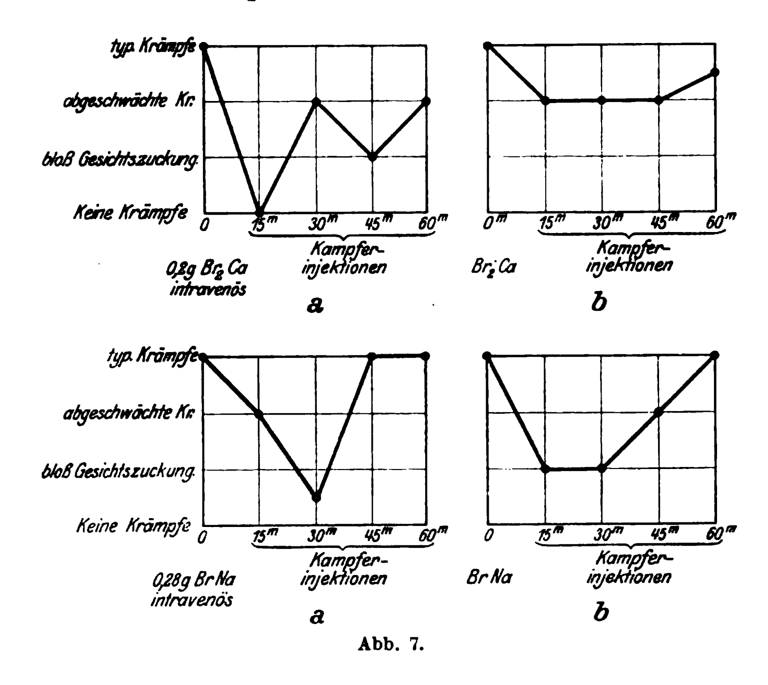


Abb. 7.

ein Narkoticum der Fettreihe. Es gibt in heißer wässeriger Lösung keine Bromidreaktion. Wenn man nun einem Meerschweinchen z. B. 6 ccm der warmen 1 proz. wässerigen Lösung subcutan injiziert, so verfällt dasselbe binnen Minuten in eine typische Narkose, aus der es nach 1—1½ Stunden wieder zu erwachen beginnt. Auch Frösche werden durch 1 ccm der 1 proz. Lösung schwer narkotisiert. Das genügt, um den fundamentalen Unterschied gegenüber der Bromidwirkung zu zeigen. Unsere Dose von 0,06 g beim Meerschweinchen enthält ungefähr 0,02 g Brom, also eine Menge, welche in Form von Bromnatrium niemals eine so starke Wirkung hätte ausüben können.

*) Vom BrNa erzeugen 0,7 g einen starken Schlaf; darin sind 0,4 g Brom enthalten. Dieselbe Menge entspricht ungefähr 4 g Peptonum bromatum.



Bromalin mit einem Bromgehalt von 32% unterscheidet sich nach der subcutanen Injektion ebenfalls wesentlich von den Bromiden, obwohl in der Lösung Bromionen nachweisbar sind. Denn schon viel geringere Mengen, als einem Bromgehalt von 0,4 g entsprechen, z. B. 6 ccm 10 proz. Lösung, lähmen ein Meerschweinchen sehr rasch und können es binnen einer halben Stunde bereits töten. Auch Frösche werden durch 1 ccm schwer gelähmt.

Adalin (Bromgehalt 34%), welches eine Vereinigung von Veronal und Bromural darstellt, ist ebenfalls eine in Wasser schwer, in Fett leicht lösliche Substanz, welche schwer narkotisch wirkt. 5 ccm der 1 proz. Lösung, intraperitoneal injiziert, narkotisieren ein Meerschweinchen von 330 g sehr schnell und tief; nach einer halben Stunde ist das Tier völlig reflexlos und sterbend. Die in der verwendeten Dose enthaltene Brommenge ist weitaus unterschwellig: 0,015 g.

Neuronal (mit 41% Brom) gehört nach seinen physikalischen Eigenschaften — es ist im Wasser schwer, in Fett leicht löslich — ebenfalls zu den Narkoticis der Fettreihe. Dem entspricht auch seine Wirkung im Tierversuch: 10 ccm kalt gesättigter wässeriger Lösung ($< 1\%$) bewirkten bei einem Meerschweinchen binnen Augenblicken schwerste schlaffe Lähmung, Reflexlosigkeit, aussetzende Atmung und nach 15 Minuten Exitus. Die dabei in Betracht kommende Brommenge ist äußerst gering und an sich in der Bromidform ganz wirkungslos ($< 0,04$g) Natürlich narkotisiert das Neuronal, im Gegensatz zu den Bromiden, auch Frösche.

Die Mehrzahl der untersuchten organischen Bromverbindungen sind also einfach Narkotica der Fettreihe. Sie wirken schon in Mengen beruhigend, welche viel zu wenig Brom enthalten, als daß eine deutliche Bromidwirkung zustande kommen könnte. Ihnen den Vorteil vor den Bromsalzen zuzuschreiben, daß sie keine Bromvergiftungserscheinungen machen, ist daher ebenso unbegründet, wie wenn man diesen Vorzug dem Chloralhydrat oder dem Veronal nachrühmen würde. Für die Therapie ist aber zu berücksichtigen, daß Narkotica der Fettreihe und Bromide zum Teil verschiedene Angriffspunkte im Nervensystem haben und daß man demnach organische und anorganische Bromverbindungen nicht ohne weiteres miteinander vergleichen darf.

Ergebnisse.

1. Bromnatrium entfaltet in kleinen und höchsten Dosen die Bromionenwirkung am reinsten. Bromcalcium in nicht narkotischen Mengen wirkt dem Bromnatrium qualitativ und quantitativ gleich.



2. Bei Bromkalium, Bromammonium, Brommagnesium und bei höheren Gaben von Bromcalcium tritt die Eigenwirkung der Kationen in überwiegendem oder lebensgefährlichem Grade hervor.

3. Die Erlenmeyersche Mischung (BrNa, BrK, $BrNH_4$) vermag nicht alle jene Nervenzentren gegen Krampfreize zu schützen, welche durch Bromnatrium oder Bromcalcium beruhigt werden. Sie leistet also in dieser Hinsicht weniger.

4. Der Schutz, den die Erlenmeyer-Mischung auf die Krampfzentren im verlängerten Mark gleich dem Bromnatrium oder Bromcalcium ausübt, ist quantitativ nicht größer als bei Bromnatrium. Die Mischung bietet also hier keinen Vorteil.

5. Organische Bromverbindungen, welche genügende Mengen von Brom in der Bromidform (Br′) enthalten, erscheinen befähigt, unmittelbar die Bromionenwirkung zu entfalten, bieten aber keinen Vorteil vor dem Bromnatrium. Zahlreiche organische Brompräparate sind hingegen wasser-fett-lösliche Körper mit wirkungslosem Bromgehalt, sie gehören also pharmakologisch und therapeutisch nicht zu den Bromiden, sondern zu den Narkoticis der Fettreihe (Alkohol, Äther, Chloral, Veronal usw.).

II. Klinischer Teil.
(Beobachtungen am Menschen und Schlußfolgerungen für die Therapie.)

1. Bromionenwirkung bei epileptiformen Krämpfen.

Die Tierversuche haben u. a. ergeben, daß man bei chronischer Bromnatriummedikation per os durch gleichzeitige Darreichung chemisch äquivalenter Kochsalzmengen die Erscheinungen des Chloridmangels verhüten kann, ohne die Heilwirkung der Bromionen auf künstlich erzeugte epileptiforme Krämpfe zu stören.

Diese Tatsache benutzte ich nun, um bei epilepsiekranken Kindern zu erfahren, ob die Heilwirkungen des Bromnatriums auf Bromionen oder auf Chloridverdrängung beruhen. Das Ergebnis dieser Untersuchungsreihe ist, daß bei allen Patienten, welche ihre Anfälle durch die Bromnatriumbehandlung verloren, die Erfolge auf Bromidwirkung zu beziehen sind.

Es handelt sich um 29 Patienten, und zwar um 26 Kinder im Alter von 3—15 Jahren und um 3 Erwachsene über 20 Jahre, welche seit drei oder selbst seit zehn Jahren ihre Krämpfe hatten. Die Anfälle traten bei manchen Patienten täglich, bei anderen wenigstens mehr-

mals in der Woche auf. Die tägliche Anzahl der Krämpfe betrug bei manchen 1—4, bei anderen aber 12—36—58. Der Charakter der Krämpfe war klonisch-tonisch, an Ausbreitung und Intensität schwankend, ihre Dauer betrug $^1/_4$—1—7 Minuten. Halbseitensymptome konnten bei den Kindern nicht beobachtet werden.

Vom Bromnatrium wurde fast immer dreimal 1,0 pro Tag verabreicht und daneben zur Verhütung der Chloridverdrängung jedesmal die äquivalente Kochsalzmenge, d. i. rund 0,5 g. Drei von den Kindern verloren durch diese Behandlung schon bei gewöhnlicher salzhaltiger Kost ihre Anfälle. Kochsalzarme Diät neben der Medikation wirkte in solchen Fällen, bei einem Rezidiv angewendet, auch nicht schneller.

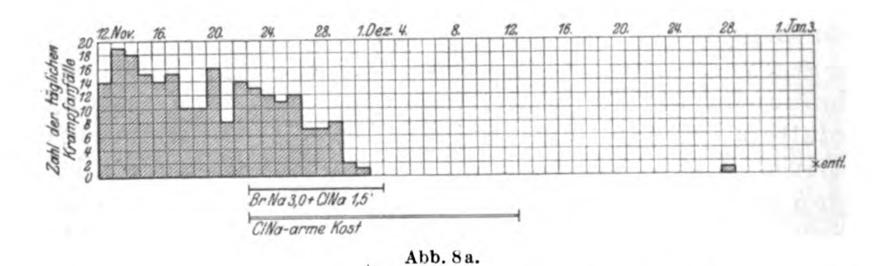


Abb. 8a.

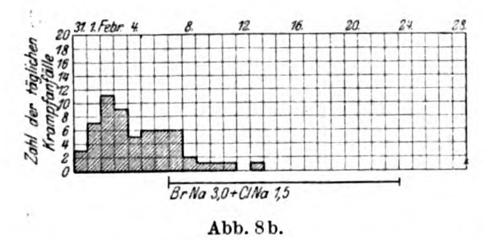


Abb. 8b.

Dafür ein Beispiel (s. Kurve 8a und 8b):[24])

Ein zehnjähriger Knabe hatte während seines Aufenthaltes an der Klinik durch 11 Tage durchschnittlich 12—14 Krampfanfälle, abgesehen von einzelnen höheren Zahlen (s. Kurve 8a). Große einmalige Gaben von Bromnatrium (7 g und 10 g) änderten daran nichts. Aus bestimmten Gründen wurde dann eine 6tägige Diuretinkur versucht, ebenfalls ohne Erfolg. Nunmehr, vom 12. Tag an, bekam der Patient neben kochsalzarmer Kost dreimal täglich 1 g Bromnatrium und gleichzeitig eine chemisch äquivalente Kochsalzmenge, d. i. dreimal 0,5 g. Eine Chlorverdrängung durch das Brom war unter diesen Umständen ausgeschlossen. Trotzdem sank die Zahl der epileptischen Anfälle nach 4 Tagen auf 7 und nach weiteren 3 Tagen auf 2, 1 und 0. Die Bromkochsalzkur wurde nach 11tägiger Dauer abgebrochen. Von da ab blieb der Knabe lange Zeit hindurch anfallsfrei, die Aura kam noch des öfteren. Nach $4^1/_2$ Wochen kehrte der Knabe nach Hause zurück.

Nach einem Monat kam der Patient wiederum zur Behandlung, da er zu Hause rückfällig geworden war.



Die Zahl der täglichen Krampfanfälle war diesmal geringer als bei der ersten Beobachtung, sie betrug durchschnittlich 5—6 (s. Kurve 1 b). Nach einwöchigem Spitalaufenthalt begann ich abermals die Brom-Kochsalzkur, beließ aber diesmal den Knaben bei salzreicher Kost. Der Erfolg war wiederum der, daß die Zahl der täglichen Krämpfe rasch vermindert wurde und nach 7 Tagen bereits dauernd die Nulllinie erreichte. Daraus ergibt sich einwandfrei, daß die Hemmung der epileptiformen Krämpfe in unserem Falle durch Bromionen und nicht durch Chlorverdrängung bewirkt wurde.

Bei den meisten Kindern war es aber nötig, außer der Brom-Kochsalzbehandlung noch kochsalzarme Kost hinzuzufügen. Ich erlaube mir, als Beispiel die Kurve eines elfjährigen Knaben zu besprechen (siehe Kurve 9): Die Anfälle kamen entweder täglich in einer Menge von 1—5 oder mit ein- bis viertägigen Pausen. Der Knabe wurde zuerst durch 16 Tage bei gemischter Kost beobachtet. Dann erhielt er durch 12 Tage dreimal täglich 1,0 g Bromnatrium und 0,5 g Kochsalz ohne

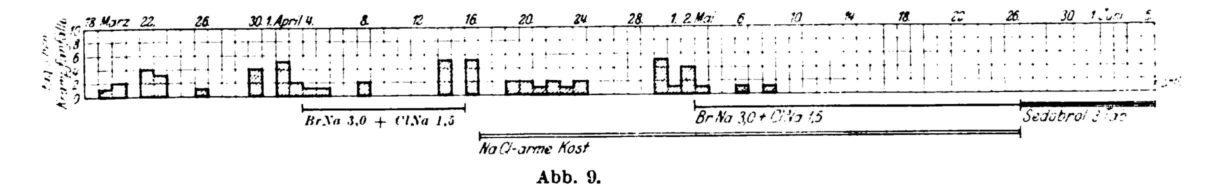


Abb. 9.

Erfolg. Jetzt wurde die Brom-Kochsalzdarreichung abgebrochen und das Kind bekam durch 16 Tage kochsalzarme Diät ohne Medikament. Auch das nutzte nichts. Hierauf wurde die salzarme Kost mit der Brom-Kochsalzbehandlung verbunden, und nunmehr verschwanden binnen 6 Tagen die Anfälle dauernd. Drei Wochen später wurde das Regime durch drei Tabletten Sedobrol Roche bei gemischter Kost ohne Fleischsuppe ersetzt und der Knabe schließlich anfallsfrei nach Hause entlassen.

Von den 29 beobachteten Patienten wurden 26 durch Bromionenwirkung anfallsfrei. Im allgemeinen verschwanden die Anfälle, sobald das richtige Regime getroffen war, sehr rasch, binnen einer halben oder einer Woche, auch wenn die Krämpfe vorher viele Jahre bestanden hatten. Sobald wir die gereizten motorischen Zentren mit unseren Beruhigungsmitteln richtig anzielen, ist auch ein sicherer und rascher Erfolg vom Standpunkt des pharmakologischen Experimentes durchaus verständlich.

Die als Bromismus bezeichneten Nervenlähmungen traten bei der Darreichung äquivalenter Bromnatrium- und Chlornatriummengen (1,0 BrNa: 0,5 ClNa) bei keinem der Kranken auf.





Ergebnis.

1. Auch wenn man neben dem Bromnatrium äquivalente Mengen von Chlornatrium verabreicht und so eine merkliche Chlorverdrängung verhütet, können die Krampfanfälle von Epileptikern vollständig unterdrückt werden. Die Heilwirkung ist demnach auch beim Menschen auf Bromionen zu beziehen und nicht auf Chlorverdrängung.

2. Die Verabreichung äquivalenter Kochsalzmengen neben dem Bromnatrium (0,5 g ClNa auf 1,0 g BrNa) bewährt sich auch beim Menschen als Mittel, um die als Bromismus bezeichneten Nervenlähmungen zu verhüten.

2. Einfluß des Kochsalzes auf die Bromionenwirkung.

Wenn auch bei meinen Epileptikern durch die Verabreichung äquivalenter Bromnatrium- und Chlornatriummengen (BrNa : ClNa = 2 : 1) ein störender Grad von Chlormangel im Körper verhütet wurde, so war doch bei 26 Patienten 23 mal eine kochsalzarme Kost notwendig, um rasch zum Heilerfolg zu kommen. Das deckt sich im Prinzip mit den Erfahrungen von A. Ulrich[25]). Seine Patienten, welche durch 12 Jahre trotz reichlicher Bromnatriummedikation 150 bis 200 Anfälle im Jahr hatten, bekamen von dem Augenblick an, wo ihnen neben dem Bromnatrium noch kochsalzarme Diät gereicht wurde, nur mehr 30 bis 50 Anfälle im Jahr und schließlich gar keine mehr.

Wie ist das physikalisch-chemisch zu erklären? Der Zusammenhang liegt so, daß Bromionen (Br′) und Chlorionen (Cl′) durch Massenwirkung sich gegenseitig von ihren Angriffspunkten im Organismus verdrängen können. Ellinger und Kotake haben diesen Vorgang in der Blutbahn des Kaninchens durch quantitative Analyse nachgewiesen. Danach werden die Bromionen auf ein Nervenzentrum um so stärker einwirken, je kochsalzärmer der Organismus ist, und umgekehrt um so schwächer, je mehr Chlorionen gleichzeitig neben den Bromionen zirkulieren.

Daher können wir durch kochsalzarme Nahrung die Bromionenwirkung verstärken bis zur Heilwirkung oder noch weiter bis zu den unerwünschten Graden der Giftwirkung, wo die als Bromismus bezeichneten Nervenlähmungen auftreten. Umgekehrt können wir durch entsprechend vermehrte Kochsalzzufuhr die Bromionenwirkung abschwächen. So vermögen wir die Bromvergiftungserscheinungen zurückzubringen (Kochsalzzufuhr beim Bromismus nach Ulrich), wir können aber durch gesteigerte Kochsalzzufuhr auch noch die Heilwirkung der Bromionen abschwächen oder völlig aufheben (s. Kurve 10, wo die epileptiformen Krämpfe mit der Einführung salzarmer Kost neben dem Bromnatrium bedeutend seltener werden und beim Genuß

gesalzener Nahrung trotz fortlaufender Brombehandlung wieder gehäuft auftreten).

Ergebnis.

Bromionen und Chlorionen vermögen sich gegenseitig durch Massenwirkung von ihren Angriffspunkten im Organismus zu verdrängen. Die Bromionenwirkung wird durch Kochsalzentziehung in der Nahrung verstärkt und durch vermehrte Kochsalzzufuhr geschwächt.

3. Wirkung verschiedener Bromsalze.

Die Tierexperimente haben gezeigt, daß außer dem Bromnatrium kleine Mengen von Bromcalcium die Bromionenwirkung am reinsten entfalten. Bei Injektion größerer Mengen von Bromcalcium, sowie bei Bromkalium traten die lähmenden Wirkungen der Kationen störend oder selbst lebensgefährdend hervor. Die Erlenmeyer-Mischung (Bromnatrium, Bromkalium $\overline{aa}$ 2,0, Bromammonium 1,0) erwies sich im Tierversuch in mancher Hinsicht weniger wirksam als Bromnatrium, in anderer Richtung aber nicht besser wirksam als Bromnatrium oder Bromcalcium (vgl. S. 40).

Unter diesem Gesichtswinkel habe ich bei den epileptischen Kindern neben dem Bromnatrium noch Bromcalcium und die Erlenmeyer-Mischung geprüft, in der Regel jedoch nur in solchen Fällen, wo das Bromnatrium versagte. Das waren indes nur 3 unter 29 Kranken.

Bromcalcium. Bromcalcium wurde in 5 Fällen angewendet und zeigte sich, übereinstimmend mit den Ergebnissen der Tierversuche, dem Bromnatrium gleichwertig.

Das Verhalten zweier Mädchen im Alter von 10 und 12 Jahren hatte mich ursprünglich zu der Anschauung gebracht, daß Bromcalcium mehr leisten könne als Bromnatrium, und hatte Anlaß zu den entsprechenden Tierversuchen gegeben. Auch in der Literatur finden sich ähnliche Angaben.

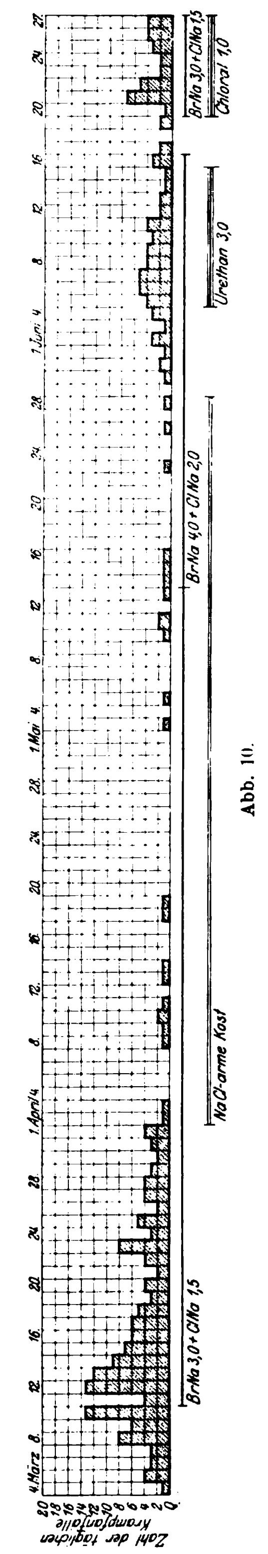


Abb. 10.

H. Curschmann[26]) erzielte bei Fällen von Tetanie-Epilepsie einen günstigen Erfolg durch Verabreichung von Calcium lacticum. Und H. Pribram[27]) beobachtete bei einem Epileptiker eine bessere Wirkung von Calcium lacticum und Bromnatrium als von Bromnatrium allein.

Meine ursprüngliche Deutung bei den genannten zwei Mädchen ist aber nicht mit Sicherheit aufrechtzuerhalten.[28]) Denn ich hatte damals neben salzfreier Diät zuerst 3,0 g BrNa und eine äquivalente Menge, d. i. 1,5 g ClNa, gereicht und dabei keine völlige Aufhebung, sondern bloß eine Verminderung der epileptischen Anfälle erreicht. Später gab ich neben kochsalzarmer Kost 3,0 g Br_2Ca ohne äquivalente ClNa-Zulage und erzielte jetzt ein völliges Verschwinden der Krampfanfälle.

Während nun 3,0 g BrNa 1,7 g Brom enthalten, haben 3,0 g Br_2Ca 2,4 g Brom, also merklich mehr. Und außerdem waren die beiden Mädchen während der Br_2Ca-Behandlung durch die Entziehung der täglichen Kochsalzzulage von 1,5 g bromempfindlicher als in der Zeit des BrNa. Diese zwei Umstände können genügen, um das bessere Heilergebnis auch ohne spezifische Calciumwirkung zu erklären.

Bei zwei anderen epileptischen Mädchen im Alter von 11 und 12 Jahren, welche auf 3,0 g BrNa pro Tag günstig reagierten, wichen die Krampfanfälle ebenso rasch auf äquivalente Br_2Ca-Dosen (2,1 g pro Tag).

In einem fünften Fall (einem 7jährigen Mädchen), wo 4,0 g BrNa pro Tag neben ClNa-armer Kost die epileptischen Anfälle nur seltener machten und nicht völlig unterdrückten, erzielte Br_2Ca in äquivalenter Menge, d. i. 2,8 g pro Tag, oder auch in größerer Menge (4,0 g pro Tag) genau das gleiche Ergebnis.

Erlenmeyersche Mischung. Die Erlenmeyer-Mischung prüfte ich in zwei Fällen, wo Bromnatrium in den angewandten Dosen nicht oder nur unvollständig wirkte.

1. Bei einem 7jährigen Mädchen, welches täglich 1 bis 4 Krampfanfälle hatte, wurden durch Darreichen von 3,0 g BrNa und 1,5 g ClNa bei kochsalzarmer Kost die Anfälle bloß etwas seltener, so daß sie nicht täglich, sondern mit 1—2tägigen Pausen kamen. Nach Aussetzen der Brombehandlung und Einführung gemischter Kost kamen die Krampfanfälle bald wieder täglich, und zwar mit einer Häufigkeit von 5—8 pro Tag. Durch äquivalente Mengen Erlenmeyer-Mischung (2,8 g täglich) bei kochsalzarmer Kost wurden die Anfälle rasch seltener. Es kamen 1—3 pro Tag, und zwar nicht täglich, sondern in ein- bis zweitägigen Pausen, ganz ähnlich wie unter 3,0 g BrNa.

2. Ein anderes 7jähriges Mädchen bekam vor der Behandlung an 1—3 Tagen der Woche seine Krampfanfälle, und zwar 1—3 pro Tag



4,0 g BrNa und 2,0 g ClNa bei salzarmer Diät, durch mehrere Wochen verabreicht, verlängerten die Zwischenpausen auf 1—2 Wochen. Nach Umschaltung auf äquivalente Mengen Erlenmeyer-Mischung (3,8 g) betrugen die anfallsfreien Pausen erst 1 Woche, dann $2^1/_2$ und $3^1/_2$ Wochen und blieben auch so nach abermaligem Zurückschalten auf die äquivalente Bromnatriumdose.

Danach erscheint die Erlenmeyer-Mischung nicht leistungskräftiger als Bromnatrium.

Ergebnisse.

1. Bromcalcium leistet nach den bisherigen Ergebnissen in der Krampfstillung dasselbe wie äquivalente Dosen von Bromnatrium.

Die im Tierexperiment beobachtete lebensgefährliche Wirkung des Bromcalciums nach Injektion hoher Dosen kommt für den Menschen bei der Darreichung per os nicht in Frage (Calciumwirkung).

2. Die Kombination von Bromnatrium, Bromkalium und Bromammonium in Form der Erlenmeyer-Mischung (BrNa : BrK : $BrNH_4$ = 2 : 2 : 1) erwies sich nicht leistungsfähiger als äquivalente Mengen von Bromnatrium.

4. Kurzer Weg zur Ermittlung der Angriffspunkte der Bromionen im Nervensystem.

Wenn die Aufgabe an uns herantritt, die Krämpfe eines Epileptikers oder die Zwangsbewegungen einer Chorea oder die Überregbarkeit eines nervösen Menschen zu beruhigen, so ist eine möglichst rasche Entscheidung der Frage erwünscht, ob die gereizten Abschnitte des Nervensystems Angriffspunkte für die Bromionenwirkung darstellen oder nicht. Ist dies nicht der Fall, so werden wir nicht lange mit Bromsalzen herumspielen, sondern zu anderen Beruhigungsmitteln greifen. Anderseits wollen wir aber in einem solchen Falle die Gewißheit haben, daß das Brom nicht etwa bloß infolge unrichtiger Arzneitechnik versagt hat.

Zur Erlangung dieses Zieles hat sich mir die Darreichung von 8,0 g Bromnatrium pro Tag neben kochsalzarmer Kost bewährt. Bei diesem Verfahren gerät der Organismus rasch unter die höchsten Grade der Bromionenwirkung. Regelmäßig binnen 1 oder $1^1/_2$ Wochen sind die als Bromismus bezeichneten Nervenlähmungen ausgeprägt: Ataxie, Schläfrigkeit, Gedankenträgheit. Da wir es, so wie im Tierexperiment, in der Hand haben, durch Aussetzen des Bromnatriums und Zufuhr von Kochsalz per os, per klysma oder subcutan die Bromionen aus dem Körper zu verdrängen und

dadurch die Nervenlähmungen binnen wenigen Tagen wieder rückgängig zu machen, brauchen wir eine Gefahr oder eine dauernde Schädigung des Patienten nicht zu fürchten. Als brauchbares Symptom zur Prüfung des entstehenden Bromismus benütze ich u. a. die Ataxie bei der Rombergschen Gleichgewichtsprobe. Dieses Zeichen ist besser geeignet und sicherer als z. B. das Erlöschen des Pharynxwürgreflexes. Tritt positiver Romberg auf, so sind wir bereits auf der Hut und werden nicht plötzlich durch schwere Grade von Bromismus überrascht werden.

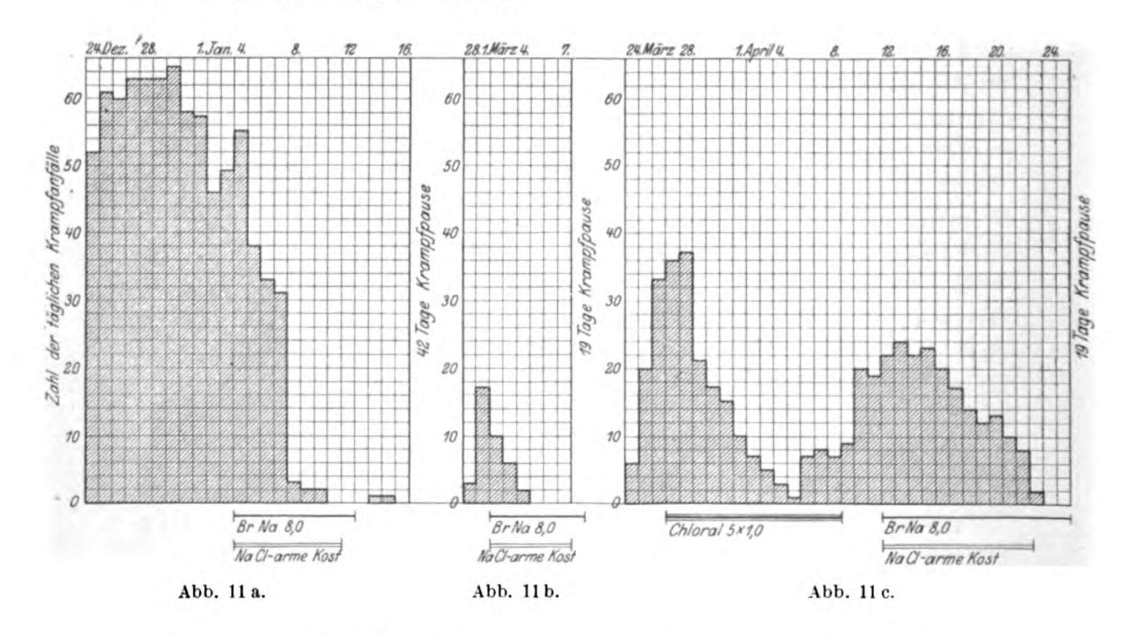


Abb. 11 a. Abb. 11 b. Abb. 11 c.

Bei diesem Verfahren erkennt man manche epileptiformen Krämpfe binnen Tagen als beeinflußbar, welche man früher bei zaghafter Bromdarreichung für unbezwingbar gehalten hatte. Z. B.:

1. **Epilepsie.** Ein 12jähriges Mädchen mit einem rechtsseitigen tuberkulösen Herd im Gehirn war linksseitig an Arm, Stamm und Bein gelähmt. In der gelähmten Körperhälfte traten anfallsweise klonische Zuckungen auf, regelmäßig Arm, Bauchdecken und Bein und manchmal auch die linke Gesichtshälfte ergreifend. Die Zahl der Anfälle schwankte durchschnittlich zwischen 20—50—100. Bei großer Erregung waren die einzelnen Anfälle gegeneinander oft kaum abzugrenzen.

Dieses Mädchen beobachtete ich durch $1^1/_2$ Jahre und war zunächst zu dem Schlusse gelangt, daß die gereizten motorischen Zentren durch Bromionen nicht zu beruhigen seien. Als auch die verschiedensten anderen Mittel fehlgeschlagen hatten, kehrte ich nochmals zum Bromnatrium zurück, diesmal aber mit dem Plan, durch 4mal 2,0 g BrNa

pro Tag bei kochsalzarmer Kost rasch bis zu den höchsten Graden der Bromwirkung durchzudringen. Der Erfolg war deutlich und vollkommen: Die Krampfanfälle nahmen binnen fünf Tagen von 55 ab bis auf 3 im Tag und sanken binnen weiteren drei Tagen auf Null (s. Kurve 11a).

Nach einem anfallsfreien Zeitraum von 42 Tagen traten neuerlich tägliche Krämpfe auf, welche alsbald durch dieselbe Art der Bromdarreichung binnen vier Tagen von 10 auf Null herabgedrückt wurden (s. Kurve 11b).

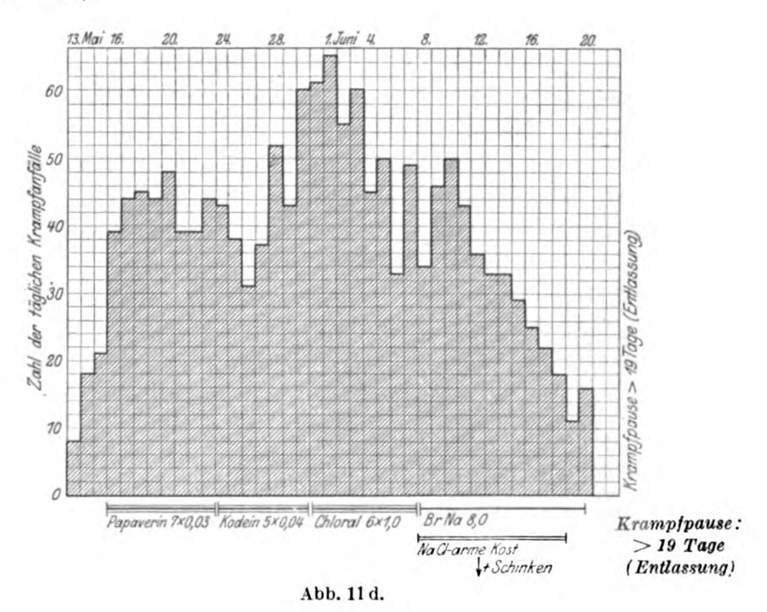


Abb. 11 d.

Nach einer anfallsfreien Pause von 19 Tagen kehrten die täglichen Krämpfe zurück und wurden zuerst durch Chloral vorübergehend vermindert und dann zum drittenmal durch 8,0 g Bromnatrium pro Tag bei kochsalzarmer Kost beseitigt. Sie sanken binnen 13 Tagen von 24 auf Null ab (s. Kurve 11c).

Nach 19 anfallsfreien Tagen wiederholte sich das Spiel. Nachdem Papaverin, Kodein und Chloral vergeblich angewendet worden waren, bewirkte die beschriebene Bromnatriumdarreichung zum vierten Male binnen 14 Tagen eine Abnahme der täglichen Krämpfe von 49 auf Null (s. Kurve 11d).

2. **Chorea.** Mit dieser Methode energischer Bromdarreichung versuchte ich u. a. auch der Frage näherzutreten, ob die bei Chorea erregten motorischen Zentren Angriffspunkte für die Bromionenwirkung sind. Diese Untersuchung wurde indes durch den Ausbruch des Krieges unterbrochen, so daß ich bisher nur über zwei einschlägige Fälle ver-

füge. Das Brom wird zwar von klinischer Seite gegen die choreatischen Zwangsbewegungen empfohlen; da aber die üblichen kleinen Dosen möglicherweise erst binnen Wochen oder bei salzreicher Kost auch gar nicht zur Wirkung kommen, so kann die Chorea unterdessen von selbst abklingen und die Schlußfolgerung, wieviel vom Effekt auf die Bromionenwirkung zu beziehen sei, wird sehr unsicher.

Ich verabreichte daher meinen zwei choreakranken Kindern, einem 10jährigen Mädchen und einem 8jährigen Knaben. 8,0 g Bromnatrium pro Tag (4 mal 2,0) nebst salzarmer Kost und trieb den binnen einer Woche auftretenden Bromismus so weit, daß die Kinder hilflos im Bette lagen und sich nicht mehr aufzusetzen vermochten.

Trotz dieses außerordentlich hohen Grades von Bromwirkung im Organismus waren die choreatischen Zwangsbewegungen nicht unterdrückt. Sie waren, entsprechend der allgemeinen Lähmung, etwas weniger lebhaft, aber deutlich ausgeprägt: Ein mächtiger Unterschied gegen die Krämpfe der epileptischen Kinder, wo die Krampfanfälle bei sonst ungestörter Motilität „elektiv" ausgelöscht werden konnten.

Durch Aussetzen des Bromnatriums und Darreichen von Kochsalz in der Nahrung, eventuell auch durch Kochsalzklysmen wurde der schwere Grad des Bromismus binnen wenigen Tagen wieder beseitigt.

Nach diesen zwei Ergebnissen scheint es, daß die bei Chorea krankhaft erregten motorischen Zentren keine Angriffspunkte für Bromionen darstellen.

Über andere Angriffspunkte der Bromionen im Nervensystem habe ich bisher aus Mangel an geeignetem Beobachtungsmaterial nur vereinzelte Anhaltspunkte gewonnen: eine Folge des Krieges. Genaueres darüber möchte ich erst später nach Bearbeitung zahlreicherer Fälle veröffentlichen.

Ergebnisse.

1. Um einerseits therapeutische Versager infolge von Unterdosierung des Bromnatriums mit verhältnismäßiger Sicherheit zu vermeiden und um anderseits Fehlschlüsse auszuschalten, wenn bei zu langsam sich entwickelnder Bromionenwirkung die Krankheitserscheinungen unterdessen von selbst abklingen, bewährt sich die Darreichung von 8 g Bromnatrium pro Tag bei kochsalzarmer Kost. Die gewünschte therapeutische Wirkung kommt bei dieser Technik oft binnen Tagen.

2. Die als Bromismus bezeichneten Nervenlähmungen, welche sich dabei regelmäßig binnen 1 bis $1^1/_2$ Wochen einstellen, können im erwünschten Augenblick durch Aussetzen des Bromnatriums und Zufuhr von Kochsalz per os,

per klysma oder auch subcutan zum Stillstand gebracht und in wenigen Tagen rückgängig gemacht werden.

3. Ein empfindliches und verläßliches Zeichen zur Prüfung des beginnenden Bromismus u. a. ist die Ataxie bei der Rombergschen Gleichgewichtsprobe.

4. Im Gegensatz zu zahlreichen epileptischen Krampfformen sind nach den bisherigen Beobachtungen die bei Chorea erregten motorischen Zentren keine elektiven Angriffspunkte für die Bromionenwirkung.

5. Im allgemeinen wurden größere Mengen von Bromnatrium (4mal 2,0 g) behufs Magenschonung in isotonischer Konzentration $\left(\frac{3}{2} \cdot \frac{\text{Mol}}{10} : 1000\right)$ also in 2proz. Lösung gereicht oder als Salzzusatz zu den Speisen.

5. Der Begriff des Arzneidauerstromes in der allgemeinen Pharmakotherapie.

Das experimentelle Studium der Bromionenwirkungen lehrt, daß manche Arzneiwirkungen hauptsächlich von der Dose, bzw. von der Konzentration des Arzneimittels im Blut abhängen, andere hingegen mehr von der Dauer, während welcher die Arznei im Organismus kreist.

So sehen wir, daß die einmalige Darreichung hoher Bromnatriummengen bei Kaninchen eine rasch einsetzende vom Großhirn absteigende Narkose bewirkt, die täglich wiederholte Fütterung kleiner Bromnatriummengen hingegen eine aufsteigende Lähmung (vgl. S. 18, 21).

Ferner verläuft die Bromnatrium-Narkose nach Injektion von 4 g BrNa pro kg Körpergewicht so, daß die Krampfzentren im Großhirn und verlängerten Mark, welche der Campher reizt, schon nach 15 Minuten schwerer erregbar sind, während die Krampfzentren im Rückenmark, an welchen das Pikrotoxin angreift, erst später, nach Stunden, sich als unterempfindlich erweisen. Hier dauert es also bei gleicher Arzneigabe länger, bis die beruhigende Wirkung eingetreten ist.

Das in dieser Erscheinung sich ausprägende Prinzip versuchte ich nun auch für andere Arzneimittel nutzbar zu machen[29]:)

1. Bei einer Patientin mit Pharyngitis und Tracheitis dauerte der heftige Hustenreiz ununterbrochen Tage und Nächte hindurch an und es gelang mit Kodeindosen von 0,04 g, drei- bis viermal über den Tag verteilt, nicht, durchzudringen, ebensowenig mit Morphininjektionen. Damals versuchte ich zum ersten Male, die Kodeindosen auf zweistündliche Intervalle zusammenzudrängen und so einen zu-



sammenhängenden Arzneistrom im Blute zu erzeugen. Nunmehr trat nach der dritten Kodeingabe die ersehnte Beruhigung des Hustenzentrums ein. Mit vier Kodeindosen reichten wir bei dieser Technik aus, da die Milderung über den Rest des Tages in befriedigendem Maße anhielt. Diese Dosierung habe ich seither wiederholt mit dem gewünschten Erfolg und auch bei zehnjährigen Kindern anstandslos durchgeführt.

2. Sehr deutlich ging die Wirkung des dauernden Arzneistromes zum Unterschied von der Größe der Einzeldosen bei dem zwölfjährigen Mädchen mit rechtsseitiger Gehirntuberkulose hervor, das im vorstehenden bereits erwähnt wurde (S. 54) und dessen gelähmte linke Körperhälfte von epileptiformen Krämpfen befallen wurde, welche oft den ganzen Tag hindurch andauerten. Getrennte Einzeldosen von 1,5 bis 2,0 Chloral bewirkten zwar eine vorübergehende Narkose der Hirnrinde, so daß das Mädchen einschlief, aber die epileptiformen Zuckungen der gelähmten Körperhälfte dauerten, wenn auch etwas schwächer, weiter. Als ich jedoch nur 1,0 g Chloral reichte, dieses aber zweistündlich sechsmal im Tage, beruhigten sich die Krampfzentren, während das Bewußtsein des Kindes erhalten blieb (vgl. Kurve 11c).

3. Hierher gehört ferner ein 38 Jahre alter Patient mit Meningitis cerebrospinalis epidemica. Hohe Einzeldosen der Analgetica (auch Morphin subcutan injiziert) vermochten die wütenden Schmerzen des Kranken nicht zu hemmen. Da versuchte ich erfolgreich die Behandlung mit dem zusammenhängenden Arzneistrom. Dadurch gelang es, die furchtbaren Schmerzen zu zwingen und den Krankheitsverlauf teils ganz, teils nahezu schmerzfrei zu gestalten.

Unsere Behandlung begann am fünften Krankheitstage. Der Arzneistrom wurde durch zweistündliches Darreichen von 0,5 g Pyramidon und 0,04 g Kodein, sechsmal täglich, erzeugt; am 18. Krankheitstage wurden die Analgetica ausgesetzt. Des öfteren kam es vor, daß der Patient stundenlang schlief; während dessen wurde die Darreichung unterbrochen. Daneben wurden Herz- und Gefäßsystem durch 0,1 Digitalis und viermal 0,1 Coffeinum natriobenzoicum pro Tag gestützt.

Die Meningitis als solche wurde mit Meningokokkenserum vom Wiener Serumsinstitut behandelt und ging in Genesung aus[29]).

Diese Erscheinungen sind wahrscheinlich so zu deuten, daß gewisse Organe oder ein Organ unter besonderen Umständen nur sehr langsam die wirksame Arznei aus dem Blute aufnehmen. Es nützt dann nichts, wenn eine große Arzneimenge während kurzer Zeit im Blute kreist. Die Spuren derselben, welche in die Zellen eindringen, sind längst wieder ausgeschieden oder zerstört, wenn die

nächste Arzneidose nach mehrstündiger Pause folgt. Werden indes die Arzneigaben rasch hintereinander gereicht (ein- bis zweistündlich), so kann auch bei langsamer Ladung der Zellen die Wirkungsschwelle schließlich erreicht werden. Dann sind zum Erzielen der angestrebten Wirkung nicht einmal immer besonders hohe Einzeldosen nötig.

Die Ladung der Zellen mit der Arznei könnte sich auch dann sehr langsam gestalten, wenn nicht gerade das Eindringen der Substanz langsam vor sich ginge, sondern wenn ihre Ausscheidung oder Zerstörung besonders rasch abliefe.

Ergebnis.

Zum Erzielen einer bestimmten Arzneiwirkung sind technisch zwei verschiedene Richtlinien zu berücksichtigen:

1. Die Größe der zugeführten Arzneimenge.

2. Die Dauer des Arzneistromes im Blute. Das Prinzip gilt u. a. für die Beruhigung verschiedenartiger Reizvorgänge (von epileptiformen Krämpfen, Husten oder Schmerzempfindungen). Ein zusammenhängender, lang andauernder Arzneistrom, erzeugt durch ein- bis zweistündliches Darreichen der Arzneikörper, kann sogar bei geringer Konzentration manchmal mehr leisten als ein höher konzentrierter, aber kurzdauernder oder unterbrochener Strom, wie er bei einmaliger oder nur selten wiederholter Arzneigabe entsteht.

III. Zusammenfassung der Ergebnisse:

I. Experimenteller Teil.

1. Bromnatrium vermag selbständige physiologische Wirkungen auszuüben, unabhängig von dem Prozeß der Chlorverdrängung. Und auch dann, wenn Bromnatrium einen Zustand von Chlorarmut im Organismus erzeugt hat, wird das Funktionsbild durch Bromwirkung charakteristisch gefärbt.

2. Entgegen der bisherigen Anschauung der experimentellen Pharmakologie gelingt es, Meerschweinchen und Kaninchen durch Bromnatrium in Schlaf bzw. Narkose zu versetzen*).

3. Entgegen früherer Auffassung (Krosz) vermögen Bromionen beim Froschherzen die physiologische Rolle der Chlorionen zu übernehmen und das Herz zu normaler Tätigkeit zu befähigen.

4. Im allgemeinen können wir nicht von physiologischen Wirkungen des Chlordefizits sprechen, sondern ein Chloridmangel erzeugt

*) Diese Tatsache hat in das Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie von H. Meyer und R. Gottlieb bei der 3. Auflage 1914 bereits Eingang gefunden.



jedesmal andere Wirkungen, je nachdem, durch welche Begleitumstände er herbeigeführt wurde.

5. Das Brom im Natriumbromid übt seine narkotische Wirkung in Form von Bromionen (Br′) aus, nicht nach einer Umwandlung als Brommolekül oder Bromeiweiß und nicht als Hypobromit- oder Bromation.

6. Im Einklang damit wirken auch andere Bromide (Bromkalium, Bromcalcium) dem Bromnatrium prinzipiell ähnlich.

7. Das für eine Ionenwirkung auffallend lange Latenzstadium, mit welchem sich der Bromschlaf nach subcutaner und auch nach intravenöser Injektion von Bromnatrium entwickelt, läßt sich wesentlich abkürzen durch vorherige Nierenexstirpation oder durch intraperitoneale Einverleibung des Salzes.

8. Die narkotische oder toxische Wirkung, welche molekulares Brom (Br_2) im Organismus ausübt, kann durch Einbringen von Natriumthiosulfat in den Kreislauf verhütet werden.

9. Bei den bisherigen Versuchen an Meerschweinchen und Kaninchen erwiesen sich die Bromionen fähig, außer allgemeiner Narkose auch in nicht narkotischen Mengen die Erregbarkeit verschiedener motorischer Nervenzentren gegen Krampfreize herabzusetzen, und zwar von Zentren im Großhirn, verlängerten Mark und Rückenmark. Gewisse tonisch innervierende Zentren des Hirnstammes und die motorischen Nervenendigungen in der Skelettmuskulatur werden durch Bromionen nicht beruhigt. Die sensiblen Abschnitte der Reflexbogen werden bei Meerschweinchen hemmend beeinflußt, bei Kaninchen hingegen nicht.

10. Die allgemeine Brombetäubung der Meerschweinchen und Kaninchen kann durch Strychnin oder Pikrotoxin antagonistisch beeinflußt werden.

11. Die Ruhigstellung mancher Zentren wird vollkommener erreicht, wenn man kleine Bromsalzmengen durch längere Zeit einwirken läßt, als wenn eine große Menge kurze Zeit wirkt. Mit anderen Worten: Manche Wirkungen hängen mehr von der Dauer als von der Konzentration des Arzneistromes im Blut ab.

12. Bromnatrium entfaltet in kleinen und höchsten Dosen die Bromionenwirkung am reinsten. Bromcalcium in nicht narkotischen Mengen wirkt dem Bromnatrium qualitativ und quantitativ gleich.

13. Bei Bromkalium, Bromammonium, Brommagnesium und bei höheren Gaben von Bromcalcium tritt die Eigenwirkung der Kationen in überwiegendem oder lebensgefährlichem Grade hervor.

14. Die Erlenmeyer-Mischung (BrNa : BrK : $BrNH_4$ = 2 : 2:1) vermag nicht alle jene Nervenzentren gegen Krampfreize zu schützen,



welche durch Bromnatrium oder Bromcalcium beruhigt werden. Sie leistet also in dieser Hinsicht weniger.

15. Der Schutz, den die Erlenmeyer-Mischung auf die Krampfzentren im verlängerten Mark gleich dem Bromnatrium oder Bromcalcium ausübt, ist quantitativ nicht größer als beim Bromnatrium. Die Mischung bietet also hier keinen Vorteil.

16. Organische Bromverbindungen, welche genügende Mengen von Brom in der Bromidform (Br′) enthalten, erscheinen befähigt, unmittelbar die Bromionenwirkung zu entfalten, bieten aber keinen Vorteil vor dem Bromnatrium. Zahlreiche organische Brompräparate sind hingegen wasser-fettlösliche Körper mit wirkungslosem Bromgehalt; sie gehören also pharmakologisch und therapeutisch nicht zu den Bromiden, sondern zu den Narkoticis der Fettreihe (Alkohol, Äther, Chloral, Veronal usw.).

II. Klinischer Teil.

1. Auch wenn man neben dem Bromnatrium äquivalente Mengen von Chlornatrium verabreicht und so eine merkliche Chlorverdrängung verhütet, können die Krampfanfälle von Epileptikern vollständig unterdrückt werden. Die Heilwirkung ist demnach auch beim Menschen auf Bromionen zu beziehen und nicht auf Chlorverdrängung.

2. Die Verabreichung äquivalenter Kochsalzmengen neben dem Bromnatrium (0,5 g NaCl auf 1,0 g NaBr) bewährt sich auch beim Menschen als Mittel, um die als Bromismus bezeichneten Nervenlähmungen zu verhüten.

3. Bromionen und Chlorionen vermögen sich gegenseitig durch Massenwirkung von ihren Angriffspunkten im Organismus zu verdrängen. Die Bromionenwirkung wird durch Kochsalzentziehung in der Nahrung verstärkt und durch vermehrte Kochsalzzufuhr geschwächt.

4. Bromcalcium leistet nach den bisherigen Ergebnissen in der Krampfstillung dasselbe wie äquivalente Dosen von Bromnatrium. Die im Tierexperiment beobachtete lebensgefährliche Wirkung des Bromcalciums nach Injektion hoher Dosen kommt für den Menschen bei der Darreichung per os nicht in Frage (Calciumwirkung).

5. Die Kombination von Bromnatrium, Bromkalium und Bromammonium in Form der Erlenmeyer-Mischung ($BrNa : BrK : BrNH_4 = 2 : 2 : 1$) erwies sich nicht leistungskräftiger als äquivalente Mengen von Bromnatrium.

6. Um einerseits therapeutische Versager infolge von Unterdosierung des Bromnatriums mit verhältnismäßiger Sicherheit zu vermeiden und um anderseits Fehlschlüsse auszuschalten, wenn bei zu langsam sich entwickelnder Bromionenwirkung die Krankheitserscheinungen unterdessen von selbst abklingen, bewährt sich die Darreichung von 8 g

Bromnatrium pro Tag bei kochsalzarmer Kost. Die gewünschte therapeutische Wirkung kommt dabei oft binnen Tagen. Diese Technik gibt uns also die Möglichkeit, die Angriffspunkte der Bromionen im Nervensystem des Menschen verhältnismäßig rasch und sicher zu bestimmen.

7. Die als Bromismus bezeichneten Nervenlähmungen, welche sich dabei regelmäßig einstellen, können im erwünschten Augenblick durch Aussetzen des Bromnatriums und Zufuhr von Kochsalz per os, per klysma oder auch subcutan zum Stillstand gebracht und in wenigen Tagen rückgängig gemacht werden.

8. Ein empfindliches und verläßliches Zeichen zur Prüfung des beginnenden Bromismus ist u. a. die Ataxie bei der Rombergschen Gleichgewichtsprobe.

9. Im Gegensatz zu zahlreichen epileptischen Krampfformen sind nach den bisherigen Beobachtungen die bei Chorea erregten motorischen Zentren keine elektiven Angriffspunkte für die Bromionenwirkung.

10. Im allgemeinen wurden größere Mengen von Bromnatrium behufs Magenschonung in isotonischer Konzentration

$$\left(\frac{3}{2} \cdot \frac{\text{Mol}}{10} : 1000\right)$$

also in 2proz. Lösung gereicht oder als Salzzusatz zu den Speisen.

11. Zum Erzielen einer bestimmten Arzneiwirkung sind technisch zwei verschiedene Richtlinien zu berücksichtigen:

a) Die Größe der zugeführten Arzneimenge;

b) die Dauer des Arzneistromes im Blute. Das Prinzip gilt u. a. für die Beruhigung verschiedenartiger Reizvorgänge (von epileptiformen Krämpfen, Husten oder Schmerzempfindungen). Ein zusammenhängender, lang andauernder Arzneistrom, erzeugt durch ein- bis zweistündliches Darreichen der Arzneikörper, kann sogar bei geringerer Konzentration manchmal mehr leisten als ein höher konzentrierter, aber kurzdauernder oder unterbrochener Strom, wie er bei einmaliger oder nur selten wiederholter Arzneigabe entsteht.

Literaturverzeichnis.

1. v. Wyss, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **55**, 263. 1906. — Med. Klin. **2**, 1794. 1908. — Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 8.
2. v. d. Velden, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **38**, 68. 1909.
3. Meyer, zit. nach Balint.
4. Jödicke, P., Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **5**, Heft 3. 1911.
   Balint, Neurol. Centralbl. **32**, 547. 1913.
5. Loeb, Jacques, und Hardolph Wasteneys, Biochem. Zeitschr. **39**, 185. 1912.



6. Grünwald, H. Fr., Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 360. 1909. — Centralbl. f. Physiol. **22**, Nr. 16. 1908.
7. Januschke, H., und J. Inaba, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **1**, 129. 1913.
8. Januschke, H., und M. Masslow, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **4**, 149. 1914. — Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **4**, 301. 1915.
9. Januschke, H., u. A. Hirsch, vgl. Januschke, H., Therap. Monatsh. 1913, No. 11.
10. Januschke, H., und G. Kaminer, vgl. H. Januschke, Therap. Monatshefte 1913, Nr. 11.
11. Meyer, H., und R. Gottlieb, Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie. 1911.
12. Krosz, G., Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **6**, 1877.
13. Grünwald, H. Fr., l. c.
14. Ellinger, A., und Y. Kotake, Med. Klin. Nr. 38. 1910.
15. Binz, C., Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **13**, 139. 1881.
16. Meltzer, S. J., und J. Auer, Amer. Journ. of Physiol. **14**, **15**, **16**. 1905/06; **21**. 1908.
17. Bernoulli, E., Habilitationsschrift der Universität Basel, Verlag F. C. W. Vogel, Leipzig 1913.
18. Fuchs, A., Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 17, S. 613.
19. Leo, H., Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 13, S. 591.
20. Meyer, H., und R. Gottlieb, Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie. 1911.
21. Luchsinger, Archiv f. d. ges. Physiol. **16**, 532. 1878.
22. Meyer, H., und R. Gottlieb, l. c.
23. Krosz, G., l. c.
24. Januschke, H., Wiener med. Wochenschr. 1913, Nr. 14.
25. Ulrich, A., Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 36 u. 37.
26. Curschmann, H., Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **39**, 36. 1910 u. 1912.
27. Pribram, H., Prager med. Wochenschr. 1913, Nr. 33, S. 466.
28. Januschke, H., Therapeut. Monatshefte 1913, Nr. 11.
29. Januschke, H., Wiener klin. Wochenschr. 1916, Nr. 19.



(Aus der chirurgischen Klinik und dem pharmakologischen Institut Zürich [Direktoren: Prof. Dr. F. Sauerbruch und Prof. Dr. M. Cloëtta].)

Experimentelle Untersuchungen über Luftembolie.[1])

Von

Dr. W. Jehn und Dr. Th. Naegeli,

Assistenten der chirurgischen Klinik.

Mit 9 Textabbildungen und 12 Tafeln.

(Eingegangen am 8. März 1917.)

Gemeinsame Untersuchungen Schumachers und Jehns über die Ursache des Todes durch Lungenembolie hatten das Ergebnis, daß bei Menschen der Tod durch Embolie klinisch in 3 Formen eintritt. Entweder sterben sie fast unmittelbar im Anschluß an den embolischen Insult. Hier erklärt das rein-mechanische Moment der Pulmonalisverstopfung den Tod oft nicht. Vor allem in solchen Fällen, bei denen ein relativ kleiner Embolus in den kleinen Kreislauf fährt. Es müssen hierbei reflektorische Vorgänge eine Rolle spielen und der Tod somit als ein Shocktod aufzufassen sein. In einem anderen Teil der Fälle tritt der Tod auch sofort ein oder aber es vergeht eine gewisse Zeit, ehe das Individuum der Embolie erliegt. Stirbt es innerhalb einiger Minuten nach erfolgter Embolie und ist der Embolus sehr groß, so daß der ganze kleine Kreislauf oder der größte Teil verlegt wird, so ist die Todesart als Erstickungstod zu deuten. Außer dem akuten Verschluß kommt eine maximale Überdehnung des rechten Herzens als ausschlaggebendes Moment in Betracht. Vergehen aber Minuten und Stunden bis zum Eintritt des Todes, so erfolgt dieser unter dem Bilde einer zunehmenden Herzinsuffizienz. Während es im Tierexperiment nicht gelang, den Shocktod zu erzeugen, konnten die beiden anderen Todesformen, der akute Erstickungstod und der mehr chronische Tod durch Herzinsuffizienz experimentell einwandfrei dargestellt werden. Versuche am Kymographion und vor allem pathologisch-anatomische Untersuchungen erbrachten den Beweis für diese beiden wohl charakterisierten Todesarten.

Es lag nahe, nach diesen Untersuchungen die Frage der Luftembolie experimentell zu behandeln.

[1]) Die Experimente zu dieser Arbeit wurden bereits im Sommer 1914 abgeschlossen. Die Arbeit selbst konnte wegen unserer Tätigkeit auf dem Kriegsschauplatz erst Weihnachten 1916 fertiggestellt werden.



Klinisch sehen wir die Luftembolie relativ selten eintreten. Sie ist im Operationssaal ein gefürchteter und tragischer Zwischenfall. Tritt sie ein, so kann sie das Schicksal des Patienten sehr schnell entscheiden. Sind es größere Luftmengen, die bei Verletzungen einer Vene in das rechte Herz und somit in den kleinen Kreislauf aspiriert werden, so erfolgt der Tod meist unmittelbar. Kleinere Luftmengen dagegen verursachen wohl eine vorübergehende Störung von Puls und Atmung, führen aber nie zum Tode.

Diese klinische Tatsache ließ von vornherein vermuten, daß die experimentellen Resultate der Luftembolie abweichen würden von denen, die sich aus den obengenannten Untersuchungen ergeben haben. Mit der Möglichkeit der Darstellung des Shocktodes — wenn dieser überhaupt bei ihr in Frage kommt — konnte nicht gerechnet werden. Ebenso unwahrscheinlich war, den Tod nach Minuten und Stunden, den Tod an langsam zunehmender Herzinsuffizienz eintreten zu sehen. Es war vielmehr wahrscheinlich, daß nur der Tod durch größere Luftmengen unmittelbar im Anschluß an ein bzw. mehrere Insulte herbeigeführt werden konnte. Dieser kann als akuter Herztod oder als Erstickungstod aufgefaßt werden.

Fischer, der eine gute historische Übersicht der Luftemboliefrage gibt, konnte in bezug auf die Todesursache fünferlei Ansichten zusammenstellen. Vier davon weisen noch heute Anhänger auf.

Die ersten nehmen an, daß der Eintritt von Luft in die Hirngefäße die Todesursache darstelle.

Die zweite Gruppe erklärt den Tod durch Herzlähmung, die durch übermäßige Ausdehnung des rechten Herzens und durch die Fremdkörperwirkung der Luft im Herzen bedingt sei.

Die Dritten nehmen teils Herzstillstand, teils Erstickung durch Verschluß der Lungencapillaren an, und die letzten glauben, daß pathologische Veränderungen in den Lungen selbst als Todesursache verantwortlich zu machen seien.

Fischer kommt auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen zum Schluß, daß der Tod durch Erstickung erfolge, die ihren Grund in einer einem großen Embolus vergleichbaren Luftsäule hat, die die Zirkulation in der Arteria pulmonalis verhindert.

In der Hauptsache handelt es sich also um die Frage, ob Herz-, Lungen- oder Gehirntod vorliegt.

Couty studierte die Verhältnisse am freigelegten Herzen und fand, daß die Luft eine primäre Störung des Herzmechanismus verursache, daß die Hirnanämie und die Verlegung des Lungenkreislaufes nur sekundärer Natur seien.

Kleinschmidt stellte in seinen jüngst erschienenen experimentellen Untersuchungen über Luftembolie seine Resultate folgendermaßen zu-





sammen: „Die Ursache der Embolie liegt in der Veränderung der Zirkulation innerhalb des Brustkorbes bei den verschiedenen Phasen der Atmung. Der Tod erfolgt durch die teilweise Füllung des rechten Herzens mit Luft, die eine genügende Zirkulation in den ebenfalls teilweise mit Luft gefüllten Lungenarterien nicht gestattet. Daher ist die Schwere der Erscheinungen zunächst direkt von dem eingetretenen Luftquantum abhängig."

„Der Muskelkraft des rechten Ventrikels kommt eine ausschlaggebende Rolle zu, und physiologische oder pathologische Schwäche sind verhängnisvoll."

Seiner Ansicht nach liegt die Todesursache also in der Insuffizienz des rechten Herzens, das wesentlich schwächer als das linke, beim Menschen wie beim Kaninchen normalerweise wenig leistungsfähig ist. Eine Erstickung im Sinne einer Verstopfung der Lungengefäße ist deshalb auch unwahrscheinlich, da nach Lichtenhein $^3/_4$—$^9/_{10}$ der Lunge von der Respiration ausgeschaltet werden können, ohne daß ein Tier wesentlich geschädigt wird. Da die Luft in Form von Blasen und nicht als einheitlicher Embolus in den Kreislauf kommt, ist eine so ausgedehnte Verstopfung unwahrscheinlich.

Wolf, der nur an Hunden experimentierte, ist der Ansicht, daß der Widerstand der durch Luft embolisierten Lungengefäße vom rechten Herzen überwunden werden kann, wenn nicht zu plötzlich eine zu große Menge von Capillaren verlegt wird. Wegen der anatomischen Verhältnisse der Lungencapillaren, die weit in das Alveolarlumen vorspringen, wird die Luft nicht in das korrespondierende Capillarsystem gepreßt, sondern nach den Alveolen zu. Daß hier und da Luft die Capillaren passiere, sei wohl möglich. In diesen seltenen Fällen können Hirn- bzw. Rückenmarksschädigungen den Tod herbeiführen. Als Todesursache nimmt er eine Aufhebung der Zirkulation im kleinen Kreislauf an, die durch Lungen-Capillarembolie bedingt sei, dafür spreche die Zunahme des Pulmonalisdruckes.

Unsere Fragestellung drehte sich fürs erste nur darum, die Todesursache klarzustellen. Über das Schicksal der injizierten Luft stellten wir keine näheren Untersuchungen an.

Nach den Untersuchungen von Wolf soll die Luft fast niemals im linken Herzen oder großen Kreislauf zu finden sein. Die großen Luftmengen (Hunde) gehen nach seiner Ansicht direkt aus den embolisierten Capillaren durch kleine, wahrscheinlich oft mikroskopisch kleine Einrisse in die Lungenalveolen über (Blutungen in der Lunge).

Kleinschmidt gibt mehrere Möglichkeiten zu, sowohl das Passieren der Luft durch die Capillaren wie die Resorption von dem vorbeiströmenden Blut. Auch der direkte Übergang in die Lungen erscheint ihm möglich. In seinen Protokollen wird nirgends von Luft im großen Kreislauf berichtet.



Anders ist das Bild bei den neuerdings häufiger beobachteten Luftembolien des großen Kreislaufes. Vor allem Beneke weist darauf hin, daß diese häufiger als bisher angenommen, vorkommen. Hierbei tritt die Luft durch ein Lungengefäß ein, um sich im großen Kreislauf, vor allem auch im Gehirn zu lokalisieren. Die Lokalisation der Luft in irgendeinem lebenswichtigen Organ spielt die Hauptrolle im weiteren Verlauf.

Unsere Versuchsanordnung war folgende: Es wurden 40 Tiere — Kaninchen, Katzen und Hunde — dazu verwandt. An Kaninchen wurde ohne Narkose experimentiert. Katzen dagegen erhielten neben größeren Morphiumdosen bis zu dem Augenblick, wo der Versuch einsetzte, einen Ätherrausch, während wir bei Hunden mit einer einfachen Morphiumnarkose auskamen. Alle Tiere, nur einige Kaninchen ausgenommen, wurden aufgebunden. Dann registrierten wir die Atmung sowie den Druck im linken Herzen (Carotis), bei einer besonderen Versuchsgruppe auch den Druck im rechten Herzen durch Einführen einer Herzsonde, im Kymographion. Von der freigelegten Vena jugularis aus wurde durch eine in die kopfwärts unterbundene Vene eingeführte Rekordspritze das jedesmalig gemessene Quantum Luft entweder schnell oder allmählich eingeführt. Während der ganzen Versuchsdauer lief die Zeitschreibung.

Bei der unmittelbar nach Eintritt des Todes erfolgten Sektion wurden die Brustorgane in ganzen, nach sorgfältiger Unterbindung aller zu- und abführenden Gefäße herausgenommen. Durch festes Abbinden der Trachea blieben die Lungen gebläht. Dann wurden die Thoraxorgane entweder frisch oder nach Härtung in Formalin seziert. Die Autopsie der Gefäße des großen Kreislaufes, sowie die der übrigen Organe wurde fast regelmäßig frisch ausgeführt.

Unsere Versuchsergebnisse geben wir im folgenden in vier Gruppen eingeteilt wieder.

I. Gruppe.

Versuche ohne tödlichen Ausgang.

I. Versuch: Braungrauer Hase von 2100 g Gewicht. Tier wird nicht aufgebunden.

7. Mai 1914. 2h 4′ 40″. 1 ccm Luft wird in die linke Ohrvene injiziert. Man hört ein lautes zischendes Geräusch. Tier läuft ruhig herum.

2h 4′ 47″. Tier sitzt still mit stark rekliniertem Kopf und nach vorn gegen den Fußboden angestemmten Vorderpfoten, starke Dyspnöe.

2h 4′ 48″. Tier fällt nach links um mit stark rekliniertem Kopf. Angestrengte Atmung.

2h 4′ 50″. Tier steht ruhig, deutliche Dyspnöe, über dem Herzen nichts zu hören.

2h 4′ 51″. Tier schreit einige Male laut auf.

3h. Noch deutliche Dyspnöe.



3h 6'. Tier munter, hüpft herum. Atmung angestrengt.

3h 16'. Tier erholt sich.

4h. Tier lebhaft.

8. Mai 1914. Tier ist heute und die nächsten Tage sehr munter. Am 10. Mai 1914 wird es getötet.

Sektion: Kein Befund.

II. Versuch: Brauner Hase von 1700 g Gewicht. Tier wird aufgebunden. Die linke Arteria carotis an das Kymographion angeschlossen. Ebenso die Atmung.

7. Mai 1914. 9h 32' 30". $1^1/_2$ ccm Luft werden rasch in die linke Ohrvene injiziert. Man hört über dem Herzen ein quatschendes Geräusch.

9h 32' 39". Geringes Ansteigen des Blutdruckes. Am Herzen Geräusch noch zu hören.

9h 33' 30". Am Herzen nichts mehr zu hören. Blutdruck ein wenig gesunken.

9h 34' 30". Dyspnöe beginnt. Blutdruck um etwa ein Fünftel gesunken.

9h 36' 30". Sehr starke Dyspnöe.

9h 37' 30". Blutdruck auf etwa die Hälfte gesunken. Dyspnöe hält an.

9h 40' 30". Tier im ganzen ruhig. Blutdruck erreicht den tiefsten Punkt. Von da an hebt er sich ganz allmählich, die Atmung wird ruhiger. (Abb. 1.)

10h. Blutdruck regelmäßig, hat fast die frühere Höhe erreicht. Tier wird getötet.

Sektion: Organe normal, nirgends Luft. Rechtes Herz von normaler Größe.

III. Versuch: Grauer Hase von 3000 g Gewicht. Tier wird aufgebunden. Die linke Arteria carotis an das Kymographion angeschlossen.

18. Mai 1914. 4h 12' 42"—46". 2 ccm Luft werden in einer Zeit von 4 Sekunden in die l. Ohrvene injiziert. Über dem Herzen ein kurzes quatschendes Geräusch. In der Carotiskurve ein minimaler Ausschlag. Die Kurve läuft bis

4h 16' 20" weiter. Dann wird 1 ccm Luft injiziert. Hierauf steiler Abfall der Kurve bis auf etwa ein Drittel des Normalen.

4h 16' 30" hat die Kurve ihren tiefsten Punkt erreicht, dann hebt sie sich ganz langsam wieder.

4h 20'. Puls langsam, Kurve im Steigen.

4h 32'. Kurve hat die frühere Form erreicht. Tier wird vorsichtig abgebunden. Ist etwas matt. (Abb. 2.)

19. Mai 1914. Tier vollkommen munter, wird getötet.

Sektion: Innere Organe o. B. Nirgends Luft, Blutungen oder Nekrosen.

IV. Versuch: Mittelgroße Katze von 1950 g Gewicht. Tier wird in Äthernarkose aufgebunden. Arteria carotis an das Kymographion angeschlossen. Dann Narkose abgesetzt. Bei Beginn des Versuches ist das Tier wach.

19. Mai 1914. 5h 25'. 3 ccm Luft werden in die l. Vena jugularis rasch injiziert. Kurzer steiler Abfall der Kurve, die sich sofort wieder erholt. Von da an bleibt die Kurve normal. Tier wird 5h 45' wieder abgebunden; später zu anderen Versuchen verwandt. (Abb. 3.)

V. Versuch: Mittelgroße Katze von 2000 g Gewicht. Versuchsanordnung wie beim IV. Versuch.

19. Mai 1914. 5h 10'. 5 ccm Luft in die l. Vena jugularis injiziert; sehr deutliches Geräusch am Herzen. Sofortiger Abfall des Blutdruckes.

5h 11' 40". Kurve steigt langsam wieder an. Vaguspulse.

5h 13'. Ausschläge wieder regelmäßig.

5h 16'. Kurve hat wieder die frühere Höhe; das Tier erholt sich. (Abb. 4.)

5h 20'. Tier wird vorsichtig abgebunden. Ist munter, wird zu anderen Versuchen benutzt.

VI. Versuch: 9500 g schwerer Hund. Eine Stunde vor Versuchsbeginn 0,1 Mo. Es wird der Blutdruck der Arteria carotis kymographisch aufgeschrieben. Die linke Vena jugularis freigelegt.

24. Juni 1914. 4h 20'. Injektion von 50 ccm Luft in die Vena jugularis. Sofortiger steiler Abfall des Blutdruckes. Dieser hält sich einige Sekunden lang auf halber Höhe, sinkt dann aber kontinuierlich. Am Herzen wird zwei Minuten lang deutlich ein sehr lautes quatschendes Geräusch gehört.

4h 22'. Blutdruck steigt allmählich langsam wieder an und hält sich eine Zeitlang auf etwa einem Viertel der früheren Höhe. Die Herztöne sind wieder deutlich zu hören. Keine Nebengeräusche.

4h 23'40" ist der Blutdruck wieder auf zwei Drittel der normalen Höhe angelangt.

4h 26' hat er die frühere Höhe wieder erreicht, wenn auch die einzelnen Pulsschläge weniger kräftig sind. Das vollkommen muntere Tier wird vorsichtig wieder abgebunden. Wundnaht. Verband. (Abb. 5.)

25. Juni 1914. Tier munter.

26. Juni 1914. Tier ist etwas matt.

27. Juni 1914. Tier liegt tot im Stalle.

Sektion: Wunden am Halse schwer phlegmonös. Pleuren frei. Lunge gut lufthaltig, ohne pathologische Veränderungen. Herz o. B. Nirgends Luft. Keine Blutungen. Perikard normal. In der Milz verschiedene bis linsengroße hämorrhagische Abscesse.

Es zeigen die Versuche dieser Gruppe, daß gesunde Tiere eine einmalige Luftembolie von bestimmter Menge aushalten können, ohne daß es zu einer dauernden Schädigung ihres Organismus kommt. Die Mengen von Luft, welche Kaninchen und Katzen injiziert wurden, waren verhältnismäßig klein, während bei Hunden ein größeres Quantum eingeführt wurde. Wie wir sehen werden, erklärt sich dieser Unterschied aus dem verschiedenen Verhalten des Herzens dieser Tiere. Bei allen Tieren wurden eine Reihe wichtiger und eindeutiger Beobachtungen erhoben.

Unmittelbar nach der Embolie ist über dem Herzen ein lautes, glucksendes, kollerndes Geräusch wahrnehmbar, welches synchron der Herzaktion zu hören ist. Das Herz peitscht die mit Luft gemischten Blutmengen eine Zeitlang durcheinander, wodurch es zu einer Mischung kommt und so entsteht dieses charakteristische Herzgeräusch. Es ist dasselbe, das überall da zu hören ist, wo Luft mit Flüssigkeit unter gewissem Druck gemischt wird und kann natürlich nur so lange bestehen, als sich die injizierte Luft im Herzen befindet. Es gibt daher sein Verschwinden uns den Augenblick an, in dem die letzte Luft das Herz verlassen hat. Außer diesem klinisch stets wahrnehmbaren Phänomen treten noch einige andere Veränderungen auf. Es sinkt bei den Versuchstieren der Blutdruck in der Carotis bald langsam, wenn relativ geringe Mengen Luft injiziert wurden, bald schneller, wenn ein größeres Quantum von Luft in das rechte Herz gelangte. In der Mehrzahl der Fälle erholt er sich langsam, er steigt dann ganz allmählich



zu seiner früheren Höhe wieder an, nur bei einer Katze folgte einem jähen Sturz ein steiler Anstieg zur Norm.

Alle Tiere zeigten eine erhebliche Dyspnöe, die selbst nach Wiederansteigen des Blutdrucks noch längere Zeit fortbesteht. Die Dyspnöe allein berechtigt uns aber nicht ohne weiteres nur an eine Störung im kleinen Kreislauf zu denken. Sie kann ihren Grund auch in einer solchen der Herzfunktion haben.

Die sofort oder Stunden, ja Tage nach dem Versuche vorgenommene Sektion ergab in allen Fällen einen durchaus negativen Befund: Weder im großen, noch im kleinen Kreislauf fanden sich Reste, noch Spuren von Luft; nirgends weder in der Lunge, dem Gehirn, sowie den großen Drüsenorganen waren irgendwelche makroskopischen Schädigungen des Gewebes, wie Blutungen oder Nekrosen, nachweisbar. Vielmehr zeigten alle Organe durchaus normale Befunde. Nirgends fanden sich Anhaltspunkte, daß irgendwo die Embolie zu einer gröberen Gewebsschädigung geführt hatte.

Es gleichen diese Versuche in ihren Kardinalsymptomen durchaus den beim Menschen bekannten Erscheinungen. Eine kleine Embolie wird auch beim Menschen trotz gelegentlicher vorübergehender schwerer Veränderungen im Allgemeinzustand, im Pulse und in der Atmung fast regelmäßig überstanden, vorausgesetzt, daß sein rechtes Herz gesund und leistungs- bzw. anpassungsfähig ist. Da, wo kleine Luftembolien den Tod beim Menschen herbeiführen, ist meist das Herz erkrankt. Ein gesundes, kräftiges Herz vermag die Widerstände, die sich ihm im kleinen Kreislaufe entgegenstellen, glatt zu überwinden. Am deutlichsten erkennen wir dies im 6. Versuche, wo eine größere Menge Luft von dem kräftigen Hundeherzen überwunden wird.

Daß die Lagerung des Versuchstieres bzw. Patienten von einem gewissen Einfluß auf den Verlauf ist, haben schon Kleinschmidt und Meisel betont. Letzterer empfiehlt nach Eintritt der Embolie eine sitzende, ersterer eine horizontale Lagerung des Oberkörpers. Wir beobachteten, daß ein Tier, das den Insult in horizontaler Lage, d. h. mit gesenktem Oberkörper, überstanden hatte, rasch einging, als wir es umstellten, d. h. den Kopf erhöhten (Versuch XXI). Auch bei einem in der Klinik operierten Patienten trat bei Reklination und tiefer Lagerung des Kopfes nach erfolgter Luftembolie eine Besserung der Dyspnöe ein.

II. Gruppe.

Versuche mit tödlichem Ausgang.

A. Tod nach einer einmaligen Embolie.

VII. Versuch: Kleiner grauer Hase von 1100 g Gewicht. Tier wird nicht aufgebunden.

7. Mai 1914. $2^h 37'$ werden 2 ccm Luft in die rechte Ohrvene injiziert.

2h 37′ 3″. Nach anfänglichem ruhigen Sitzen fällt das Tier auf die rechte Seite, bleibt ruhig liegen, bis

2h 37′ 30″ Dyspnöe eintritt. Am Herzen deutlich plätscherndes Geräusch.

2h 38′ Exitus.

Sektion: In l. Vena jugularis eine etwa 5 cm lange Luftblase. Herzwärts davon noch einige kleinere. In Vena cava inf. desgl. Ebenso in der Mammaria interna. Das r. Herz dabei stark überfüllt mit schaumigem Blut. Die stark gestauten Herzvenen enthalten Luft. Die Abdominalorgane sind stark venös hyperämisch.

VIII. Versuch: Mittelgroßer gelbweißer Hase von 1500 g Gewicht. Tier wird nicht aufgebunden.

7. Mai 1914. 11h 14′ 20″ werden 2 ccm Luft in die linke Ohrvene injiziert.

11h 14′ 60″. Tier springt herum.

11h 16′ 20″. Tier ruhig, dann taumelt es etwas. Dyspnöe.

11h 17′. Starke Dyspnöe und Unruhe.

11h 18′. Tier sinkt auf die Hinterläufe, starke Dyspnöe, dann scheint es sich zu erholen. Aber plötzlich

11h 19′ erneute Unruhe. Tier läuft schnell davon, fällt auf die Seite und nach vorne, es schreit. Opisthotonus. Dyspnöe, Schrei.

11h 20′ Exitus.

Sektion: Atypisch durch einfaches Öffnen der r. Pleura. Lunge kollabiert. Herzbeutel und Herz maximal vergrößert. Herzbeutel und vollkommen ruhigstehendes Herz werden eröffnet. Es entleert sich reichlich Blut und Luft. Nachdem das vorher stark dilatierte Herz so entlastet ist, setzen wieder regelmäßige Kontraktionen ein. Es entleert reichlich mit Luft vermischtes Blut.

IX. Versuch: Mittelgroßer schwarzer Hase von 1550 g Gewicht. Tier wird nicht aufgebunden.

7. Mai 1914. 2h 35′ werden 5 ccm Luft in die l. Ohrvene injiziert. Tier wird sofort freigelassen. Am Herzen ein zischendes Geräusch. Tier zunächst ruhig, dann fällt es zurück. Dyspnöe. Beim Versuch, fortzuspringen, fällt es auf die Seite.

2h 35′ 30″. Anziehen der Läufe und Abwehrbewegungen. Beim Versuch, sich wieder zu erheben, Exitus unter Dyspnöe.

Sektion: Leber tief blaurot. Injektion von Magendarmgefäßen, Milz und Nieren blaß. In Vena cava inf. Luftblasen. In den Herzvenen desgleichen. Rechter Vorhof stark überdehnt. Rechtes Herz desgleichen, mit Luft und Blut gefüllt. Linkes Herz fest kontrahiert, frei von Luft, ebenso die Venae pulmonales. Arteria pulmonalis enthält große und kleinere Luftblasen.

X. Versuch: Schwarzgrauer Hase von 1650 g Gewicht. Tier aufgebunden.

16. Mai 1914. 6h pm. 1½ ccm Luft in die l. Ohrvene; deutliches Geräusch am Herzen.

6h 1′ 30″. Tier unruhig, dann ruhig, bis

6h 11′. Nach stärkeren Abwehrbewegungen setzt plötzlich die Atmung aus.

6h 11′ 60″. Unter Konvulsionen Exitus.

Sektion: Herz sehr groß, im r. Herzen etwas Luft, ebenso in r. Pulmonalis. R. Herz stark dilatiert, linkes fest kontrahiert. Hyperämische Organe.

XI. Versuch: Großer weißer Hase von 2000 g Gewicht. Tier wird aufgebunden. Der Blutdruck in der linken Carotis wird geschrieben.

18. Mai 1914. 11h 29′ 30″. 1½ ccm Luft werden durch die l. Ohrvene injiziert. Am Herzen deutlich quatschendes Geräusch.

11h 29′ 33″. Tier ruhig. Blutdruck normal.



11h 29′ 34″—11h 29′ 51″. Hochgradige motorische Unruhe. Der Blutdruck ist anfangs erhöht, fällt dann zur Norm; ist dann ungleichmäßig.

11h 29′ 52″—11h 29′ 60″. Steiles Abfallen des Blutdruckes für Nullinie, noch vereinzelte Zuckungen.

11h 30′ 9″ Exitus. (Abb. 6.)

Sektion wird nicht vorgenommen.

XII. Versuch: Kleiner weißer Hase von 1100 g Gewicht. Anordnung wie beim IX. Versuch.

18. Mai 1914. 11h 39′. 0,8 ccm Luft in l. Ohrvene injiziert. Deutliches Geräusch am Herzen. Blutdruck fällt langsam, aber fortgesetzt. Tod tritt nach 3′ 20″ ein. (Abb. 7.)

Sektion wird nicht vorgenommen.

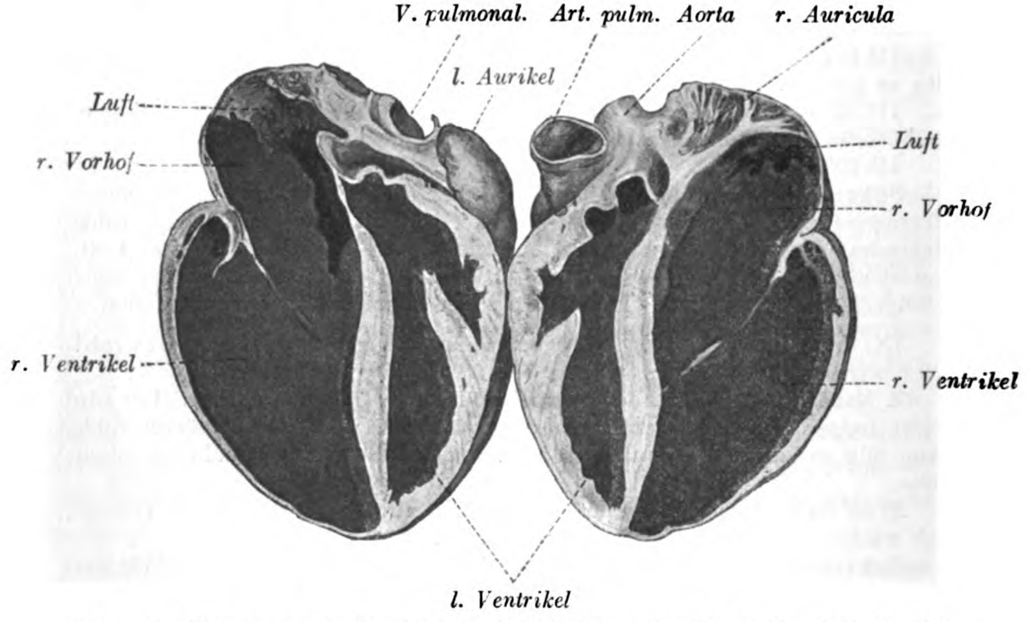


Abb. 1. Das Herz durch einen Frontalschnitt halbiert. Man erkennt den fest kontrahierten bluthaltigen linken, den maximal dilatierten blut- und lufthaltigen rechten Vorhof und Ventrikel.

XIII. Versuch: Großer Hase von 2500 g Gewicht. Tier wird aufgebunden. Carotis und Atmung werden kymographisch geschrieben.

5. Mai 1914. 4h 7′. Einmalige Injektion von 10 ccm Luft in die l. Ohrvene. Sofortiger Sturz des Blutdruckes. Am Herzen lautes quatschendes Geräusch zu hören. Hochgradige Dyspnöe. Exitus nach $1^1/_2$ Minuten. (Abb. 8.)

Sektion: Gewaltige Hyperämie im Venensystem. Lungen und Pleuren o. B. Herz sehr groß, prall gefüllt, fühlt sich wie ein Luftkissen an. Venae coronariae prall mit Luft und Blut gefüllt. Linkes Herz fest kontrahiert. Rechtes maximal dilatiert, enthält fast nur Luft. Arteria pulmonalis enthält Luft. Vene nur Blut.

XIV. Versuch: Großer Hase von 2900 g Gewicht. Tier wird aufgebunden. Versuchsanordnung wie bei Versuch XIII.

14. Mai 1914. 4h 23′ 45″ werden 10 ccm Luft in die r. Ohrvene injiziert. Sofort am Herzen ein deutliches, quatschendes Geräusch zu hören. Mächtige Aktion des Herzens unter steilem Abfall des Blutdruckes. Sehr starke Dyspnöe.

Tier hält sich 5 Minuten lang in diesem Zustande, dann tritt unter noch stärker werdender Dyspnöe der Tod ein. (Abb. 9.)

Sektion: Pleuren o. B. Herzbeutel liegt prall dem Herzen an. Dieses selbst auffallend groß und prall gefüllt, vor allem das rechte Herz, welches gut das Zweieinhalbfache des Volumens des linken einnimmt. Starke Füllung der Perikardvenen mit Blut und Luft. Rechtes Herz enthält reichlich Blut und Luft. Desgleichen die Pulmonalis. Linkes Herz fest kontrahiert. Großer Kreislauf o. B.

XV. Versuch: Großer Hase von 2100 g Gewicht. Tier wird aufgebunden. Versuchsanordnung wie beim XIII. Versuch.

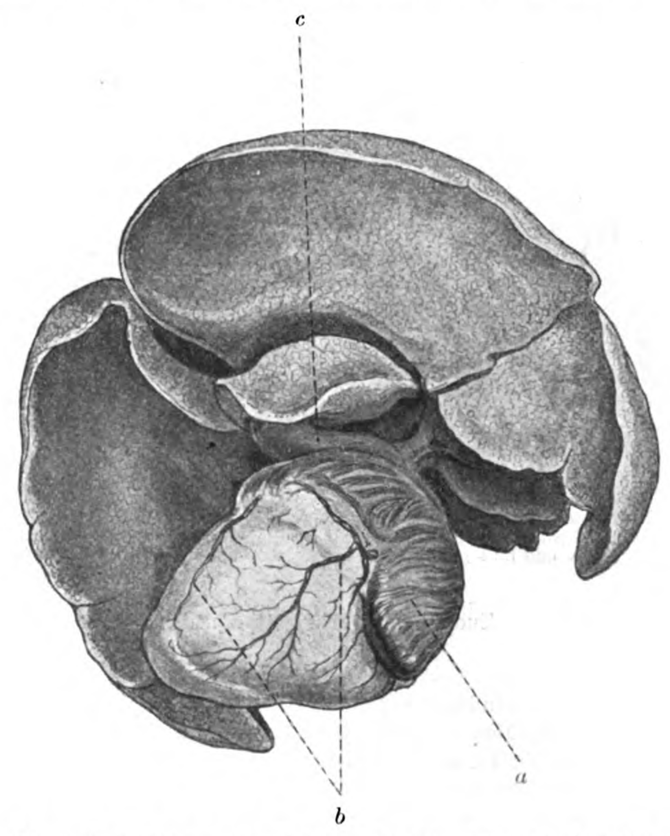


Abb. 2. Thoraxorgane nach Fixation. Gewaltige Dilatation des rechten Herzens (*a*) und der Vena cava superior (*c*). Die Venae coronariae cordis (*b*) mit Blut- und Luftblasen gefüllt.

4. Mai 1914. 4^h 21′. Rasche Injektion von 5 ccm Luft in die l. Ohrvene. Bis 4^h 21′ 25″ wird am Herzen deutlich ein quatschendes Geräusch gehört. Motorische Unruhe des Tieres.

4^h 23′. Atmung sehr angestrengt (Dyspnöe).

4^h 23′ 20″. Atmungsstillstand. Exitus. (Abb. 10.)

Sektion: Nach Abbinden der Trachea und der zu den Brustorganen führenden Arterien und Venen werden diese herausgenommen.

Pleuren o. B. Lungen prall, gut lufthaltig. Herzbeutel liegt prall dem Herzen an. Dieses selbst ist stark vergrößert, vor allen Dingen fällt auf, daß die Ver-



größerung auf einer gewaltigen Dilatation des rechten Herzens beruht. Es nimmt etwa das Dreifache des Volumens vom linken Herzen ein.

Die Perikardvenen sind prall gefüllt, zum Teil enthalten sie Luftblasen. Das rechte Herz fühlt sich luftkissenartig an. Es enthält (s. Textabb. 1) große Mengen Blut und Luft. Sein Volumen beträgt etwa das Dreifache von dem des linken. Das Myokard des r. Herzens stark verdünnt, das des linken dick und fest kontrahiert.

In der Pulmonalis finden sich gleichfalls Mengen von Luft.

XVI. Versuch: Mittelgroßer Hase von 2100 g Gewicht. Tier wird aufgebunden. Versuchsanordnung wie beim XIII. Versuch. (Kymographionkurve nicht reproduziert.)

16. Mai 1914. 8h 52′ 10″ werden 3 ccm Luft in die l. Ohrvene injiziert. Sofort Abfall des Blutdruckes.

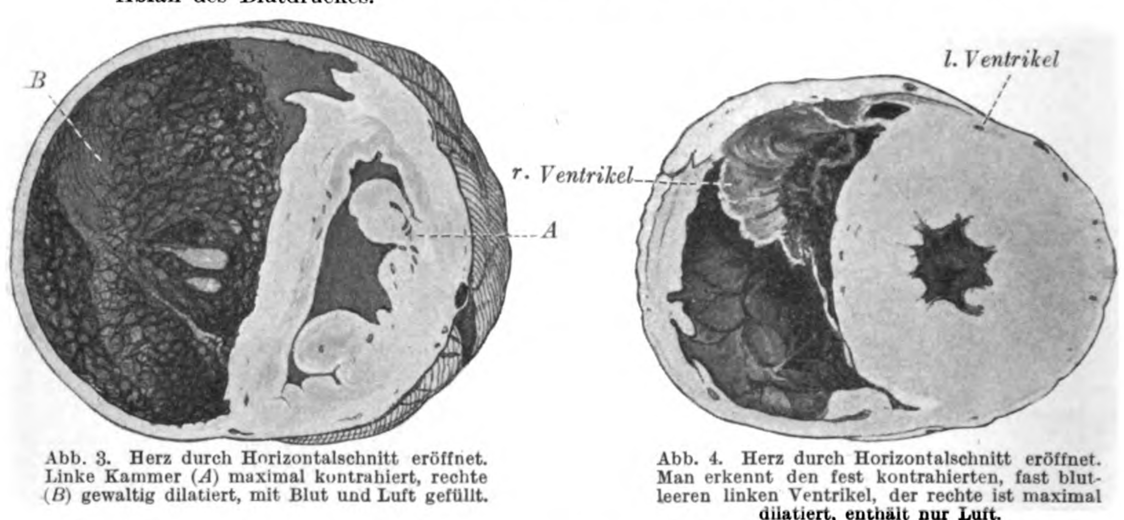


Abb. 3. Herz durch Horizontalschnitt eröffnet. Linke Kammer (*A*) maximal kontrahiert, rechte (*B*) gewaltig dilatiert, mit Blut und Luft gefüllt.

Abb. 4. Herz durch Horizontalschnitt eröffnet. Man erkennt den fest kontrahierten, fast blutleeren linken Ventrikel, der rechte ist maximal dilatiert, enthält nur Luft.

8h 52′ 50″. Einzelne Zuckungen. Bis jetzt deutliches Geräusch am Herzen zu hören.

8h 55′ 40″ Exitus.

Sektion: Nach Abbinden der Trachea und sorgfältiger Ligatur aller Gefäße Fixation in Formalin. Das Präparat läßt bei seitlicher Ansicht vor allem die Verhältnisse am rechten Herzen erkennen.

Die Vena cava superior stellt einen federkieldicken prall mit Blut gefüllten Strang dar. Das rechte Herz, Vorhof und Ventrikel sind prall gefüllt mit Blut und Luft. Die Kranzvenen zeigen starke Füllung mit Blut und Luft. (Textabb. 2.)

Auf einem Horizontalschnitt erkennt man den gewaltigen Unterschied im Füllungszustand des rechten und linken Herzens. Das linke ist fast absolut blutleer. Seine Wand fest kontrahiert. Das rechte enorm dilatiert, es enthält Blut und Luft. (Textabb. 3, 4.)

XVII. Versuch: Großer Hase von 2900 g Gewicht. Tier wird aufgebunden. Versuchsanordnung wie beim XIII. Versuch. (Kymographionkurve nicht reproduziert.)

16. Mai 1914. 9h 14′ 10″ werden 3 ccm Luft in die l. Ohrvene injiziert. Sehr deutliches Geräusch am Herzen zu hören. Nach einigen unregelmäßigen Blutdruckschwankungen fällt dieser sofort ab.

9h 14′ 30″. Herztöne nicht mehr zu hören.

9h 15′. Tier tot.

Sektion: Nach Abbinden der Trachea und der zu den Thoraxorganen führenden Gefäße Fixation in Formalin.

Hochgradige Stauungshyperämie im gesamten Venensystem. Lungen gut lufthaltig, bläulichrot. Pleuren normal. Herzbeutel liegt fest dem Herzen an. Dieses selbst ist groß und prall mit Blut gefüllt. Das r. Herz übertrifft das linke an Volumen gut um das Dreifache. Es ist enorm dilatiert und fast nur mit Luft gefüllt, welche wie eine große Blase sich im r. Ventrikel findet. Nur nach der Arteria pulmonalis hin findet sich etwas Blut.

Das l. Herz enthält fast gar kein Blut, es ist maximal kontrahiert, dementsprechend ist sein Lumen fast vollkommen geschwunden.

In der Arteria pulmonalis einige Luftblasen, ebenso in den Venae coronariae cordis.

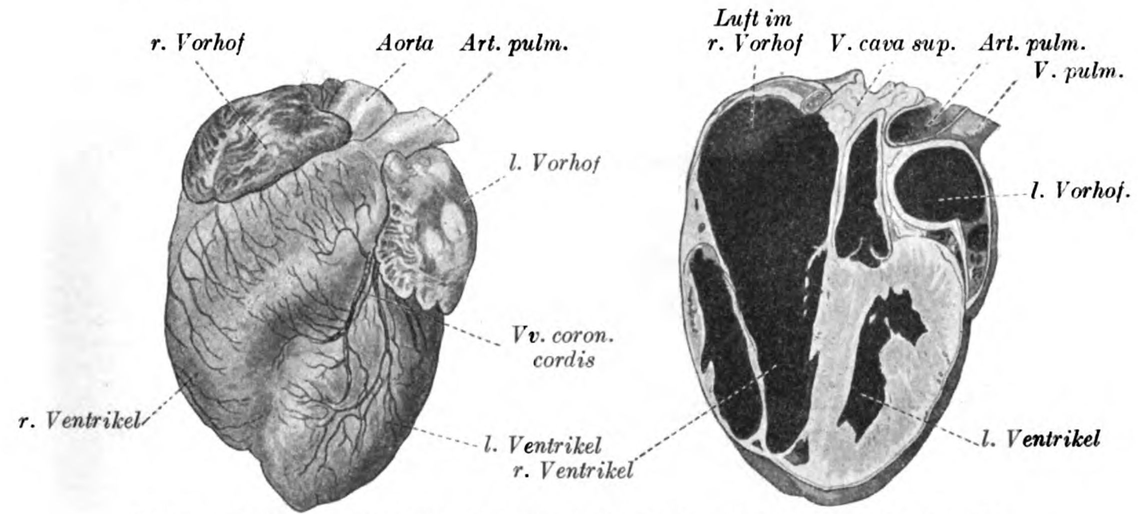


Abb. 5. Man sieht die starke Dilatation des rechten und die starke Kontraktion des linken Ventrikels. In den Kranzvenen und im rechten Vorhof sind die Luftblasen deutlich zu erkennen.

XVIII. Versuch: Große Katze von 2600 g Gewicht. Aufbinden in Äthernarkose. Carotis und Atmung an das Kymographion angeschlossen. Nach Aussetzen der Narkose Beginn des Versuches.

26. Mai 1914. 2h. Injektion von 7 ccm Luft in die l. Vena jugularis. Sofortiger Abfall des Blutdruckes. Tod tritt nach 25 Sekunden ein. (Abb. 11.)

Sektion: Auffallend starke Hyperämie des gesamten venösen Systems. Herzbeutel prall dem sehr großen Herzen auf- und anliegend. Ohne Inhalt. Schon bei äußerer Besichtigung fällt die Größe des Herzens auf, die vor allem auf einer gewaltigen Vergrößerung des rechten Herzens beruht. Dieses legt sich mantelförmig um das linke herum. Die Venen des Perikards sind prall gefüllt und enthalten reichlich Luftblasen. Bei Betasten des Herzens fühlt sich dieses wie ein Luftkissen an. Vor allem findet sich im r. Vorhof reichlich Luft. Der rechte Ventrikel enthält Blut. Linker Vorhof und Ventrikel enthalten nur wenig Blut. Sie sind maximal kontrahiert. In der Pulmonalis und ihren peripheren Ästen reichlich Luft. Im Lungenvenensystem und dem großen Kreislauf keine Luft. (Textabb. 5.)

XIX. Versuch: Großer Hund von 13 000 g Gewicht. Eine Stunde vor Versuchsbeginn 0,1 Mo. Der Blutdruck der Arteria carotis wie die Atmung werden am Kymographion angeschlossen.



23. Juni 1914. 11h 32′. Injektion von 100 ccm Luft in die l. Vena jugularis Sofortiger steiler Abfall der Blutdruckkurve. Starke Dyspnöe.

11h 32′ 3″ Exitus. (Abb. 12.)

Sektion: Großer kräftiger Hund. Beim Eröffnen des Bauches fällt vor allem hochgradigste venöse Hyperämie aller intraabdominalen Venen auf: die Cava mit allen ihren Ästen, besonders die Venen des Magendarmkanals heben sich als tiefblaue, prallgefüllte Stränge von ihrer Umgebung ab. Die Leber ist tiefblaurot, äußerst blutreich, beim Anschneiden entleert sich reichlich Blut, aber keine Luft. Ebenso sind Milz und Nieren auffallend stark hyperämisch. Nirgends Luftblasen.

Vor Eröffnen des Thorax wird die Trachea fest und dicht zugebunden und die Thoraxorgane nach sorgfältiger Abbindung aller ab- und zufließenden Venen in toto herausgenommen. Sie werden einige Tage in Formalin fixiert.

Beide Pleuren sind frei von Inhalt. Die Lungen gut gebläht. Nirgends Blutungen.

Der Herzbeutel ist maximal gedehnt. Er liegt dem Herzen fest auf. Dieses

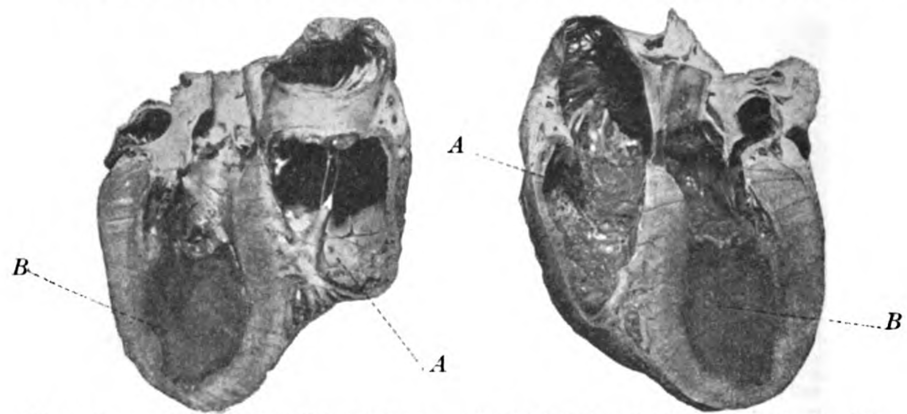


Abb. 6. Der rechte Vorhof und Ventrikel (*A*) maximal dilatiert und mit Luft gefüllt. Der linke (*B*) relativ stark kontrahiert, mit Blut gefüllt.

selbst ist sehr groß und läßt schon bei äußerer Besichtigung ein gewaltiges Mißverhältnis in der Größe seiner einzelnen Abschnitte erkennen. Der linke Vorhof ist klein, ziemlich fest kontrahiert. Er enthält nur Blut und fühlt sich somit ziemlich derb an. Der linke Ventrikel ist sehr fest, er enthält eine mittlere Menge Blutes, er steht in Mittelstellung. Die Klappe von Vorhof zu Ventrikel ist offen. Der rechte Vorhof ist enorm dilatiert, vollkommen blutleer, enthält nur eine große Luftblase. Die Klappe zum rechten Ventrikel weit offen. Dieser selbst enthält geringe Mengen Blut, dagegen reichlich Luft, die sich mit dem Blut zu einer schaumigen Masse vereinigt hat. Er ist maximal dilatiert und hebt sich in seinen Konturen somit scharf von den andern Herzteilen ab. Das Endokard o. B. Die Pulmonalis enthält nur Luft, die Perikardvenen Luftblasen.

Im peripheren Gefäßsystem findet sich nirgends wo Luft.

B. Tod nach mehrmaliger Embolie.

XX. Versuch: Mittelgroßer weißer Hase von 2200 g Gewicht. Tier wird nicht aufgebunden.

11. Mai 1914. 10h 15′. Injektion von 1 ccm Luft in die l. Ohrvene. Kein Erfolg.

10h 25′. Nochmalige Injektion von 1 ccm Luft. Am Herzen ist deutlich ein plätscherndes Geräusch zu hören.



10h 27'. Tier legt sich hin, leicht nach links geneigt. Dann springt es plötzlich auf und versucht noch ein Stück davonzulaufen, es läuft etwa 2 m weit, fällt dann nach der rechten Seite hin, liegt dort mit starkem Opisthotonus. Hochgradige Dyspnöe. Maul weit offen. Nur noch schnappende Atemzüge. Dieser ganze Vorgang dauert etwa 2 Minuten.

10h 29' Exitus.

Sektion: Sehr starke venöse Hyperämie des Magendarmkanals, der Milz und Leber. Thoraxorgane im ganzen herausgenommen. Lunge sehr stark lufthaltig, zeigt in ihren Randpartien ein sehr starkes bullöses Emphysem. Das rechte Herz ist in allen Teilen mächtig dilatiert, das linke aber kleiner als normal; das rechte Herz enthält fast nur Luft, und Blut nur in geringen Mengen. Die Kranzvenen enthalten Luftblasen. Der linke Ventrikel ist maximal kontrahiert. Er enthält keine Luft, ebensowenig die Venae pulmonales und die Körpervenen. (Textabb. 6.)

XXI. Versuch: Mittelgroßes Kaninchen von 1930 g Gewicht. Tier wird aufgebunden und auf den Kopf gestellt.

12. Mai 1914. 10h 11' 0"—5". Injektion von 1ccm Luft in die l. Ohrvene. Kein Erfolg.

10h 14'. Etwas Nasenflügelatmen.

10h 15' 30". Atmung langsam, angestrengt. Tier vorübergehend unruhig.

10h 17'. Atmung deutlich angestrengt, sonst aber ist das Tier ruhig.

10h 21' 0"—7". Nochmalige Injektion von 1 ccm Luft in die l. Ohrvene.

10h 21' 25". Dyspnöe. Am Herzen nichts zu hören.

10h 21' 0"—5". Erneute Injektion von 1 ccm Luft im l. Ohr.

10h 32'. Herz o. B. Starke Aktion.

10h 42'. Tier ruhig. Etwas Dyspnöe.

10h 48'. Tier wird aus der senkrechten in die horizontale Lage gebracht. Sofort Zunehmen der Dyspnöe, Unruhe; einzelne tiefe Atemzüge; Schrei.

10h 52' Exitus.

Sektion: Abdomen o. B. Aus der Leberschnittfläche fließt reichlich Blut ab. Thoraxorgane: Rechtes Herz dilatiert, enthält viel Blut, in der Arteria pulmonalis findet sich reichlich Luft. Im Venensystem keine Luft.

XXII. Versuch: Großer grauer Hase von 2880 g Gewicht. Tier wird aufgebunden und auf den Kopf gestellt.

12. Mai 1914. 9h 04' 40"—52". Injektion von 2 ccm Luft in die r. Ohrvene.

9h 05' 20" o. B.

9h 15' 30". Nochmalige Injektion von 2 ccm Luft in die r. Ohrvene. Tier wird umgedreht, so daß der Kopf nach oben steht.

9h 16' 30". Dyspnöe.

9h 19'. Tier wird jetzt wieder umgedreht, so daß der Kopf nach unten steht.

9h 20'. Starke Unruhe. Dyspnöe.

9h 21'. Tier tot.

Sektion: Gewaltige Überdehnung des ganzen rechten Herzens, welches Luft und Blut enthält. Linkes Herz fest kontrahiert, enthält nur Blut. Vena pulmonalis frei von Luft. Die Arterie enthält Luft.

XXIII. Versuch: Großer weißer Hase von 2400 g Gewicht. Tier wird nicht aufgebunden.

8. Mai 1914. 2h 30'. Langsame Injektion von 2 ccm Luft in die l. Ohrvene.

2h 30' 30". Dyspnöe.

2h 36'. Tier sitzt ruhig da. Dyspnöe.

2h 42'. Tier munter.

2h 43' 20"—35". Nochmalige Injektion von 3 ccm Luft in die l. Ohrvene.

2h 44'. Ruhe, kein Geräusch.



2^h 46′. Dyspnöe.
2^h 58′ 40″. Nochmalige Injektion von 3 ccm Luft in die l. Ohrvene.
2^h 59′ 40″. Tier wird an den Ohren in die Höhe gezogen.
3^h. Schreit laut auf. Dyspnöe.
3^h 1′ 20″ Exitus.



Abb. 7. Horizontalschnitt durch das Herz in Höhe der Mitte des r. Vorhofes.

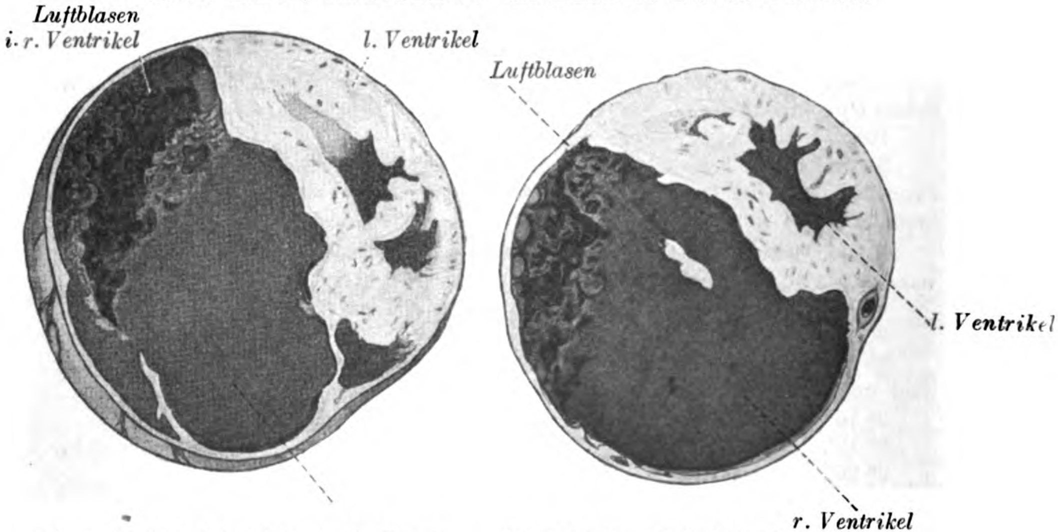


Abb. 8. Horizontalschnitt durch das Herz in Höhe der Mitte von r. und l. Ventrikel.

Abb. 9. Horizontalschnitt durch das Herz dicht über der Mitte.

Sektion: Leber dunkelblaurot. Gefäße im Abdomen gestaut. Pleuren o. B. Herzbeutel liegt dem Herzen fest auf. Herz prall gefüllt. Enorme Stauung seiner Venen, die reichlich Luft enthalten. Rechtes Herz maximal überdehnt, enthält Blut und Luft, ebenso die Arteria pulmonalis. Linkes Herz fest kontrahiert, enthält nur Blut. Venae pulmonales frei von Luft.

XXIV. Versuch: Mittelgroßes Kaninchen von 2550 g Gewicht. Tier wird aufgebunden. Carotis, Blutdruck und Atmung werden kymographisch geschrieben.

In jedesmaligen Abständen von je 1 Minute wird je 1 ccm Luft injiziert. So werden im ganzen 9 Embolien herbeigeführt. Das Charakteristische ist, daß während der Blutdruck ganz allmählich sinkt, bei jeder Embolie ein lautes quatschendes Geräusch am Herzen gehört wird. Erst die 9. Embolie führt nach 9′ 30″ den Tod herbei. (Abb. 13—13 D.)

Sektion: Bauchorgane prall gefüllt mit Blut, keine Luft. In der rechten Vena jugularis zahlreiche Luftblasen. Thoraxorgane werden nach Fixation durch Horizontalschnitte seziert.

Das rechte Herz übertrifft an Volumen das linke gut um das Dreifache. Die Perikardvenen sind prall mit Blut und Luft gefüllt. Die einzelnen Herzsegmente lassen erkennen, daß die Muskulatur des linken Ventrikels auffallend stark und fest kontrahiert ist. Der Ventrikel selbst enthält nur noch geringe Mengen Blut. Dagegen zeigt der rechte Ventrikel eine enorme Blutüberfüllung, etwa ein Drittel seines Volumens enthält neben Blut schaumige mit Luft durchsetzte Massen. Der linke Vorhof ist maximal kontrahiert, der rechte dagegen maximal dilatiert, der linke enthält nur wenig Blut, der rechte nur Luft. Im großen Kreislaufe keine Luft. Lungen gut lufthaltig. Nirgends Ödem oder Blutungen. (Textabb. 7—9.)

XXV. Versuch: Mittelgroßer Hase von 2050 g Gewicht. Tier wird aufgebunden. Blutdruck und Atmung werden kymographisch geschrieben.

4. Mai 1914. 4^h 46′ 10″. I. Embolie. Injektion von 1 ccm Luft in die l. Ohrvene. Am Herzen nichts hörbar. Kein Ausschlag in der Kurve.

4^h 47′ 10″. II. Embolie. Injektion von 1 ccm Luft in die l. Ohrvene. Hörbares Geräusch am Herzen. Abfall der Pulskurve. Dyspnöe.

4^h 48′ 10″. III. Embolie. Injektion von 1 ccm Luft in die l. Ohrvene. Pulskurve bleibt wie nach der II. Embolie.

4^h 49′ 10″. IV. Embolie. Injektion von 1 ccm Luft in die l. Ohrvene. Puls sehr klein.

4^h 50′ 10″. V. Embolie. Injektion von 1 ccm Luft in die l. Ohrvene. Am Herzen deutliches Geräusch, keine Veränderung an der Pulskurve.

4^h 51′ 10″ ist das Geräusch noch zu hören.

4^h 53′ 10″. Geräusch nicht mehr zu hören.

5^h 1′ 10″. VI. Embolie. Injektion von 3 ccm Luft in die l. Ohrvene. Deutlich hörbares Geräusch am Herzen. Geringer Abfall der Blutdruckkurve.

5^h 3′ 10″. VII. Embolie. Injektion von 5 ccm Luft. Sofortiger Abfall der Kurve und Tod des Tieres.

Sektion: Allgemeine Cyanose. Leber dunkelblaurot. Injektion aller Venen. Herz liegt prall gefüllt im Herzbeutel. Linkes Herz fest kontrahiert, enthält weder Blut noch Luft. Rechtes Herz prall mit lufthaltigem Blut gefüllt. In Arteria pulmonalis Luft. In den Lungenvenen keine Luft. Vena et arteria iliaca frei von Luft.

XXVI. Versuch: Mittelgroßer Hase von 2850 g Gewicht. Tier wird aufgebunden. Blutdruck und Atmung kymographisch geschrieben.

5. Mai 1914. 4^h 44′ 45″—48″. I. Embolie. Injektion von $2^1/_2$ ccm Luft in die l. Ohrvene. Anfangs deutliches Geräusch über dem Herzen, vorübergehende Unregelmäßigkeiten im Blutdruck, der sich jedoch

4^h 46′ wieder erholt hat.

4^h 57′. II. Embolie. Nachdem sich das Tier wieder vollkommen erholt hat, nochmalige Injektion von $2^1/_2$ ccm Luft in die l. Ohrvene. Sofortiger Abfall der Kurve. Exitus. (Abb. 14.)

Sektion: Sehr starke venöse Hyperämie des ganzen Körpers. Herz prall, elastisch, mit Blut und Luft gefüllt. Nach Ablassen von etwas Luft fangen wieder



fibrilläre Muskelkontraktionen an, aus dem eröffneten Herzen entleert sich reichlich schaumiges Blut.

XXVII. Versuch: Großer grauer Hase von 2300 g Gewicht. Tier wird aufgebunden. Atmung und Carotiskurve werden kymographisch geschrieben.

4h 52′. I. Embolie. Injektion von 2 ccm Luft in die l. Vena jugularis. Am Herzen kein Geräusch. Nach kurzem Senken des Blutdruckes hat die Kurve wieder das alte Aussehen.

4h 57′. II. Embolie. Injektion von 2 ccm Luft in die l. Vena jugularis. Deutliches Geräusch am Herzen. Sofortiger Abfall der Pulskurve.

4h 58′ 30″. Tier erholt sich.

5h. Kein Geräusch mehr.

5h 7′. III. Embolie. Injektion von 2 ccm Luft in die l. Vena jugularis. Deutliches Geräusch zu hören. Dyspnöe.

5h 8′ 20″. Geräusch noch zu hören.

5h 14′. IV. Embolie. Injektion von 2 ccm Luft in die l. Vena jugularis. Puls dauernd gesunken.

5h 15′. V. Embolie. Injektion von 3 ccm Luft in die l. Vena jugularis. Sofortiger Abfall der Blutdruckkurve.

5h 15′ 40″. Exitus des Tieres.

Sektion: Hochgradige Stauung aller Venen. Pleuren und Lungen o. B. Alle zum Herzen führenden Venen prall gefüllt. Herzbeutel liegt dem Herzen prall an. Keine Flüssigkeit in demselben.

Herz im ganzen vergrößert. Herzvenen prall gefüllt mit Blut, das mit deutlich sichtbaren Luftblasen vermischt ist. Rechtes Herz maximal dilatiert. Seine Muskulatur sehr dünn, es enthält etwas Blut, sowie im Vorhof und Ventrikel reichliche Mengen Luft. Pulmonalis im Stamm und den Ästen mit Luft und Blut angefüllt. Venae pulmonales enthalten keine Luft. Linkes Herz fest kontrahiert, enthält nur wenig Blut. Keine Luft. Ebenso sind die Stammvenen frei von Luft.

XXVIII. Versuch: Großer 2770 g schwerer Hase. Tier wird aufgebunden. Atmung und Carotisblutdruckkurve werden kymographisch geschrieben.

9h 23′. I. Embolie. 2 ccm Luft. Blutdruck o. B.

9h 27′ 30′. II. Embolie. 3 ccm Luft. Abfall des Blutdruckes, Dyspnöe.

9h 41′. III. Embolie. 3 ccm Luft.

9h 46′. IV. Embolie. 3 ccm Luft.

9h 48′. V. Embolie. 5 ccm Luft, hochgradigste Dyspnöe.

9h 51′. Exitus. (Abb. 15 A—E.)

Sektion: Enorme Dilatation des r. Herzens. Dieses selbst mit Luft und Blut gefüllt. In den Coronarvenen reichlich Luft. Das ganze linke Herz enthält nur etwas Blut. Seine Muskulatur ist fest kontrahiert.

XXIX. Versuch. Große Katze von 3300 g Gewicht. In Äthernarkose aufgebunden. Carotis an das Kymographion angeschlossen.

4h 18′. I. Embolie. 5 ccm Luft.
4h 21′. II. Embolie. 5 ccm Luft.
4h 24′. III. Embolie. 5 ccm Luft.
4h 28′. IV. Embolie. 5 ccm Luft.
4h 30′. V. Embolie. 5 ccm Luft.
4h 33′. VI. Embolie. 5 ccm Luft.
4h 36′. VII. Embolie. 5 ccm Luft.
4h 39′. VIII. Embolie. 5 ccm Luft.



4^h 42′. IX. Embolie. 5 ccm Luft.
4^h 45′. X. Embolie. 5 ccm Luft.
4^h 48′. XI. Embolie. 5 ccm Luft.
4^h 51′. XII. Embolie. 5 ccm Luft.
4^h 54′. XIII. Embolie. 5 ccm Luft.
4^h 57′. XIV. Embolie. 5 ccm Luft.
5^h. XV. Embolie. Worauf Tier nach einiger Zeit stirbt. (Abb. 16 A-P).

Sektion: Starke Hyperämie im Venensystem. Rechtes Herz maximal dilatiert, angefüllt mit Blut und Luft. Kranzvenen enthalten Luft. Im linken Herzen oder im großen Kreislauf keine Luft. Linkes Herz fest kontrahiert.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß eine einmalige Dosis von Luft bei Kaninchen und Katzen dann, wenn sie nur um ein geringes das Quantum der bei der ersten Versuchsgruppe injizierten Luftmenge übersteigt, den Tod herbeiführt. Bei Hunden, die ja an sich größere Luftmengen ohne Störung vertragen, ist ein viel größeres Quantum Luft nötig, um die Embolie tödlich zu gestalten. In allen Fällen dieser Versuchsreihe erfolgt der Tod unter dem gleichen Bilde: Dem Sinken des Blutdruckes in der Carotis und der hochgradigsten Dyspnöe.

Entsprechend der in der ersten Gruppe unserer Versuche festgestellten Tatsache, daß eine einmalige kleinere Embolie von Kaninchen und Katzen, ebenso wie eine einmalige größere Embolie vom Hunde ohne wesentliche Störungen überstanden wird, lassen die Versuche, bei denen gewisse Luftmengen in mehreren Abschnitten injiziert werden, erkennen, daß zur Tötung der Tiere das Gesamtquantum an Luft verschieden groß sein muß. Auch hier zeigt sich wieder, daß der Hund unendlich viel mehr verträgt, als Katzen und Kaninchen.

Jedesmal nach einer Embolie sinkt der Blutdruck, er erreicht bei den ersten Injektionen bald wieder seine frühere Höhe, die folgenden Embolien bringen wiederum den typischen Abfall des Blutdruckes, allerdings vermag dieser nicht mehr seine Normalhöhe zu erreichen. Ja, auch die Zeit, innerhalb deren er wieder langsam anzusteigen beginnt, ist erheblich verlängert. Durch alle Versuche hindurch geht ein gemeinsames Bild, das der Dyspnöe. Mag sich der Blutdruck schnell oder langsam erholen, die Dyspnöe hält dauernd an.

Übereinstimmend war bei allen Tieren dieser 2. Gruppe, mochten sie einer ein- oder mehrmaligen Embolie erlegen sein, der pathologisch-anatomische Befund.



Es fand sich regelmäßig eine starke Stauung im Bereich der Venen des großen Kreislaufes. Diese war so stark, daß fast stets die großen Drüsen des Körpers, der Magendarmkanal, sowie das Gehirn eine erhebliche Hyperämie zeigten. Aber nie fanden sich irgendwelche Spuren von Luft in den Venen des großen Kreislaufes, nie makroskopisch wahrnehmbare Nekrosen oder Blutungen. Ebenso waren die Arterien des großen Kreislaufes stets frei von Luft.



Diese fand sich immer in einem bestimmten Abschnitt des kleinen Kreislaufes, vor allem im rechten Herzen und der Arteria pulmonalis mit ihren Ästen. Rechter Vorhof und Ventrikel waren stets maximal dilatiert und mit schaumigem Blut gefüllt. Die Luftansammlung fand sich daneben auch in den Coronarvenen des Herzens, so daß sie hier wie Perlschnüre in den größeren und kleineren Gefäßen vorhanden war. Frei von Luft war stets das linke Herz, sowie vor allem die Venae pulmonales. Trotz reichlichster Füllung des ganzen rechten Herzens fand sich auch in keinem Falle nur eine Spur im linken.

Auf diese Weise hatte das Herz immer ein gleichmäßiges Aussehen. Linker Ventrikel und Vorhof waren maximal kontrahiert, ihr Lumen somit sehr klein, der Muskelmantel äußerst fest und dick. Das rechte Herz dagegen war enorm dilatiert, das Lumen weit, mit Luftblasen und Blut gefüllt, die Muskulatur zart und dünn, stark gedehnt.

Hyperämie im Venensystem des großen Kreislaufes, Dilatation des luftgefüllten rechten Herzens und teilweise Füllung seiner Coronarvenen mit Luft — feste Kontraktion des blut- und luftleeren linken Herzens, charakterisieren also das pathologisch-anatomische Bild der Luftembolie.

Aus dieser Tatsache heraus erklärt sich das Verhalten des Blutdruckes: In dem Augenblick, wo die in das Herz gelangte Luft den Lungenkreislauf teilweise verlegt, pumpt der linke Ventrikel sich leer; er gibt sein letztes Quantum Blut her und somit fällt sein Blutdruck. Umgekehrt daher muß der Druck im rechten Herzen, da dieses ja die ganze Blutmenge zu tragen hat, gewaltig steigen. Das Steigen des Blutdrucks ist also bedingt durch eine Überlastung des rechten Herzens. Durch die in den Pulmonalkreis gelangte Luft erhöht sich einerseits der Widerstand im kleinen Kreislauf, andererseits muß durch die Anschoppung des Blutes im rechten Herzen und seine maximale Füllung durch Luft eine erheblichere Blutdruckssteigerung eintreten. Es kommt zu einer schnell zunehmenden Überdehnung des rechten Ventrikels, wodurch dessen Kraft herabgesetzt wird. Wir haben es also mit einem Circulus vitiosus zu tun: Vermehrter Widerstand im kleinen Kreislauf, Überdehnung des rechten Herzens, das seinerseits den Aufgaben nicht mehr gewachsen ist, da der Widerstand nicht überwunden werden kann.

Es lag daher nahe, diese Druckunterschiede im rechten und linken Herzen graphisch darzustellen.

III. Gruppe.

Druckmessung des rechten Herzens.

XXX. Versuch. Sehr großer kräftiger Hase von 3500 g. Carotis und rechtes Herz werden an das Kymographion angeschlossen.

18. Juni 1914. $9^h 20'$. Es werden 2 ccm Luft in die l. Vena jugularis injiziert.



Sofort geringer Abfall des Druckes im linken und Ansteigen des Druckes im rechten Ventrikel. Nach einer Minute haben sich die Druckverhältnisse wieder geregelt (Abb. 17 A).

9h 25′. II. Embolie von 2 ccm in die Vena jugularis. Sofort erheblicher Drucksturz im linken Herzen und Druckerhöhung im rechten. Während der linke Ventrikel sich relativ bald erholt, tritt dies beim rechten wesentlich später ein (Abb. 17 B).

9h 30′. III. Embolie. Der vorher auf etwa die Hälfte des Normalen gesunkene Blutdruck fällt in einer wenig geneigten Kurve auf ein Drittel. Das rechte Herz schreibt kräftige, häufige kleine Kontraktionen, die indessen ähnlich wie der Druck im linken Ventrikel nicht ganz regelmäßig sind.

9h 31′ 30″. Versuch abgestellt, nachdem sich der Druck im rechten Herzen wieder gut eingestellt hat; der Druck im linken bleibt auf etwa ein Drittel des Normalen gesunken (Abb. 17 C).

9h 40′. IV. Embolie von 4 ccm. Sie beeinflußt die Blutdruckkurve des linken Herzens sehr wenig. Dagegen steigt der Druck im rechten Herzen immer mehr an: das Mittel des Druckes entfernt sich immer mehr von der Markierlinie. Allmählich hört auch die Regelmäßigkeit im Druck auf: einzelne kräftige Zacken wechseln mit kleineren Exkursionen ab. Einer gewaltigen letzten Kontraktion, die den Druck im rechten und linken Herzen vorübergehend ansteigen läßt, folgt ein Erschöpfungsstadium. Der Tod erfolgt 4h 42′ 30″ (Abb. 17 D).

Sektion: Linkes Herz fest kontrahiert. Enorme Stauung im Venensystem. Dilatation des rechten Herzens. Dieses selbst angefüllt mit reichlichen Mengen Blut und Luft.

XXXI. Versuch: Eine sehr große kräftige Katze von 3300 g Gewicht wird ziemlich tief narkotisiert und aufgebunden. In das rechte und linke Herz werden zur Druckmessung Kanülen eingeführt. Dann erwacht das Tier aus der Narkose, der Versuch beginnt am wachen Tier.

14. Juli 1914. 4h. I. Embolie von 10 ccm Luft in Vena jugularis. Sofort zischend gurgelndes Geräusch. Es fällt der Blutdruck der Carotis um die Hälfte des normalen, in gleichem Maße steigt der Druck im rechten Herzen um das Doppelte. Zugleich werden die einzelnen kräftigen Kontraktionen des rechten Herzens geschrieben. Dieses Spiel von Steigen und Fallen des Druckes wird 2 Minuten lang geschrieben, dann erfolgt

4h 2′ die II. Embolie von 10 ccm Luft. Sofort Abfallen des Blutdruckes bis zur Nullinie und erhebliche Steigerung des Druckes im rechten Herzen. 4h 3′ 40″ ist das Tier tot (Abb. 18).

Sektion: Linkes Herz fest kontrahiert, fast blutleer. Rechtes enorm dilatiert, mit Blut und Luft gefüllt. Im kleinen Kreislauf nur in den Art.-pulmonalis-Ästen etwas Luft. Sonst, auch im großen Kreislauf, keine Luft nachzuweisen.

XXXII. Versuch: Großer 19 kg schwerer Hund. Eine Stunde vor Beginn des Versuches 0,1 Mo. Carotis und rechtes Herz werden kymographisch angeschlossen. Ebenso die Atmung.

4. Juni 1914. 4h 22′—4h 35′ 30″. Hintereinander werden 5, 5, 10, 15, 15 ccm Luft in Abständen von etwa je $2^1/_2$ Minuten injiziert. Sie beeinflussen Blutdruck und Atmung in keiner Weise. (Die 5 ersten Kurven wurden nicht reproduziert.) Erst die VI. Embolie, 4h 38′, von 15 ccm Luft bewirkt eine vorübergehende Senkung des Blutdruckes der Carotis sowie eine geringe Erhöhung des diastolischen Druckes im rechten Herzen. Der Blutdruck erholt sich aber sehr schnell (Abb. 19 A).

4h 42′. VII. Embolie. 50 ccm Luft. Atmung leicht verlangsamt. Der Blutdruck der Carotis fällt ein wenig, erreicht seine frühere Höhe nicht mehr. Druck im r. Herzen lange Zeit deutlich erhöht (Abb. 19 B).



Fünf Minuten später, 4h 47′, VIII. Embolie (15 ccm). Diese bewirkt einen starken Abfall des Blutdruckes in der Carotis, der sich jedoch wieder erholt. Die Atmung ist irregulär. Der Druck im rechten Herzen stark erhöht (Abb. 19 C).

4h 50′—4h 50′ 7″. IX. Embolie von 30 ccm Luft, die Injektionsdauer beträgt 7 Sekunden. 15 Sekunden lang ist deutlich ein quatschendes Geräusch zu hören. Der Druck in der Carotis fällt staffelförmig rapid ab; zur gleichen Zeit sistiert die Atmung, der diastolische Druck im Herzen steigt enorm. Dann bleibt der Carotisdruck eine Zeitlang auf der Nullinie, erscheint aber allmählich wieder. Der Druck im rechten Herzen wird regelmäßiger (Abb. 19 D).

Dann werden noch drei Embolien (X, XI, XII) herbeigeführt durch Injektion von insgesamt 130 ccm Luft innerhalb 11 Minuten. Sie werden vollkommen glatt ertragen.

5h 12′ 30″—5h 12′ 40″. XIII. Embolie. 50 ccm Luft werden ziemlich rasch in die Vena jugularis einlaufen gelassen. Sofort Fallen des Carotisdruckes. Sistieren der Atmung (Abb. 19 E). Ansteigen des diastolischen Druckes im Herzen. Atmung und Blutdruckkurve erholen sich wieder. Nachdem wieder regelmäßige Ausschläge eingetreten sind, wird

5h 26′ 30″—42″ die XIV. Embolie herbeigeführt, durch Einlaufenlassen von 100 ccm Luft (Abb. 19 F). Die Wirkung ist äußerst stark, doch vermag auch diese große Luftmenge das Tier nicht zu töten. Nachdem der Blutdruck stark gesunken ist, fängt er ganz allmählich an, sich wieder zu erholen. Er erreicht die Hälfte der Höhe des Normalen. Auch der stark positive Druck im rechten Herzen wird wieder regelmäßig, bleibt aber dauernd erhöht.

5h 34′ 0″ wird die XV. Embolie mit einer Dosis von 50 ccm ausgeführt (Abb. 19 G). Auch von dieser erholt sich das Tier wieder. Der Blutdruck bleibt lange Zeit irregulär klein. Man erkennt die gewaltigen Aktionen des rechten und linken Herzens. Wie bei allen andern vorangehenden Embolien ist auch bei dieser regelmäßig ein quatschendes Geräusch über dem Herzen zu hören. Der Blutdruck bleibt indessen immer noch sehr schwankend. Es wird daher, da der Versuch abgeschlossen werden soll, dem Tier hintereinander die XVI., XVII., XVIII. Embolie injiziert.

5h 34′ 25″ Embolie XVI }
5h 34′ 35″ Embolie XVII } je 50 ccm.
5h 34′ 45″ Embolie XVIII }

Diese Dosis führt innerhalb kurzer Zeit zum Tode des Tieres (Abb. 19 H).

Sektion: Auffallend starke venöse Hyperämie im großen Kreislauf. Nirgends in den Venen Luft. Leber und Milz hyperämisch stark gestaut. Herz gewaltig dilatiert, und zwar nur das rechte Herz. Dieses lufthaltig, viel Luft neben wenigen Mengen Blut. Das linke Herz enthält nur wenig Blut, keine Luft. Die Arteria pulmonalis enthält bis in die feineren Äste lufthaltiges Blut. Die Venen sind frei von Luft. Die Coronarvenen des Herzens enthalten Luftblasen.

Sonstige Organe o. B.

XXXIII. Versuch: Großer Hund von 14 600 g Gewicht. Eine Stunde vor Versuchsbeginn 0,1 Mo. In das rechte Herz wird die Sonde eingeführt. Somit Druck im rechten und linken Herzen gemessen.

23. Juni 1914. 5h 18′ 40″ werden während 35 Sekunden 200 ccm Luft sehr langsam einfließen gelassen.

5h 19′ 15″. Embolie zu Ende.

5h 19′ 20″. Steiles Absinken des Blutdruckes auf ein Drittel des Normalen. Der Druck im rechten Herzen steigt.

5h 19′ 25″. Blutdruck des linken Herzens fällt ganz langsam ab, während der Druck im rechten Herzen stetig zunimmt.



5^h 24′. Tier ist tot (Abb. 20).

Sektion: Stauungshyperämie in allen Venen. Fest kontrahiertes linkes Herz. Im Lungenvenensystem keine Luft. Rechtes Herz maximal dilatiert, enthält Luft und Blut, ebenso die Äste der Arteria pulmonalis.

Diese äußerst charakteristischen Kurven geben ein deutliches Bild von den Druckverhältnissen der beiden Herzkammern. Wir sehen, daß in dem Augenblick, wo eine bestimmte Luftmenge das typische Sinken des Blutdruckes im linken Herzen zur Folge hat, der Druck im rechten Herzen steigt. Wir erkennen, daß der diastolische Druck, der vor der Embolie leicht negativ war, sofort nach derselben positiv wird, vor allem aber, daß der Gesamtdruck des rechten Herzens in die Höhe geht. Mit jeder folgenden Embolie vermehrt sich der Druck im rechten Herzen in gleicher Weise, wie der im linken sinkt. Erholt sich der Blutdruck im linken, so sehen wir regelmäßig ein Fallen der Kurve des rechten Herzens, ja sogar der diastolische Druck kann wieder negativ werden. Erst wenn die tödliche Dosis ins Herz gelangt und der Carotisdruck zur Nullinie abfällt, steigt der Druck im rechten Herzen dauernd bis zu einer gewissen Höhe. Hier hält er sich, aber die einzelnen Kontraktionen werden schwächer und immer schwächer und kleiner, bis sie schließlich in ein Flimmern übergehen und dann der Stillstand des rechten Herzens eintritt.

Es geht daraus hervor, daß die Druckverhältnisse im Herzen von ausschlaggebender Bedeutung sind. Der Druck im rechten Herzen steigt so lange, bis das Herz diastolisch erschlafft, um dann schnell abzunehmen. Da es wenig widerstandsfähig ist, so erfolgt das Versagen sehr rasch. Der Druck im linken Herzen wird dadurch gleichfalls beeinflußt. Er fällt bis zur Nullinie infolge mangelhafter Blutzufuhr.

Ist also das rechte Herz durch maximalste Überfüllung nicht mehr in der Lage, die normalen Kontraktionen auszuführen, um so den Kreislauf aufrechtzuerhalten, so sollte es gelingen, durch Entfernung der Luft und Behebung der Überdehnung aus dem rechten Herzen dieses wieder zum Schlagen zu bringen. Von diesem Gesichtspunkt aus wurden die Versuche der letzten Gruppe angestellt.

IV. Gruppe.

Versuche, durch Punktion das Herz zu entlasten.

XXXIV. Versuch: Weißes Kaninchen von 3150 g Gewicht aufgebunden, erhält innerhalb 15 Minuten $15^1/_2$ ccm Luft in 5 Portionen injiziert.

Nachdem der Blutdruck tief gesunken ist, wird versucht, durch Punktion das Herz zu entlasten. Es gelingt, 10 ccm Luft aus dem Herzen herauszuziehen, doch stirbt das Tier.

Sektion: Nadel im rechten Vorhof. Starke Hyperämie aller Organe. Venen



des rechten Herzens prall mit Blut und Luft gefüllt. Rechtes Herz dilatiert voll Luft. Linkes Herz kontrahiert ohne Luft.

XXXV. Versuch: Graues Kaninchen von 2200 g Gewicht aufgebunden, erhält 3 ccm Luft injiziert. Nach einer Minute hat der Blutdruck die Nullinie erreicht. Punktion von viermal 5 ccm Blut mit Luft. Tier stirbt (Abb. 21).

XXXVI. Versuch: Weißes Kaninchen von 2200 g erhält eine tödliche Embolie von $2^1/_2$ ccm Luft.

1′ 16″ post injectionem ist der Blutdruck vollkommen gesunken. Sofort Punktion des Herzens. Es werden zweimal 15 ccm Blut mit Luft herausgezogen; doch stirbt das Tier.

Sektion: Nadel im rechten Herzen. Dieses angefüllt mit Blut und Luft, gewaltig dilatiert. Linkes Herz fest kontrahiert. Im großen Kreislauf keine Luft.

XXXVII. Versuch: Schwarzes Kaninchen von 3150 g Gewicht, erhält 11 ccm Luft in Zeit von 10 Minuten injiziert.

Nach der letzten der vier Injektionen fällt der Blutdruck zur Nullinie. Sofortige Punktion von 5 ccm Blut und Luft. Tier stirbt.

Sektion: Nadel im rechten Herzen. Dieses angefüllt mit Blut und Luft. Es ist gewaltig dilatiert. Linkes Herz fest kontrahiert. Im großen Kreislauf keine Luft.

XXXVIII. Versuch: Mittelgroße Katze von 2400 g Gewicht. Äthernarkose. Erhält 7 ccm Luft in die Vena jugularis injiziert.

Nach einer Minute ist der Blutdruck zur Nullinie abgesunken. Punktion des Herzens (10 ccm Blut mit Luft) hat keinen Erfolg. Tier stirbt.

Sektion: Rechtes Herz stark mit Luft angefüllt. Im linken Herzen keine Luft. Im großen Kreislauf keine Luft. Punktionsstelle ist noch am rechten Ventrikel zu sehen.

XXXIX. Versuch: Kleine 1600 g schwere Katze wird vorsichtig mit Äther narkotisiert und bis zu Beginn des Versuches in Narkose gehalten. Linke Arteria carotis sowie Atmung werden an das Kymographion angeschlossen.

16. Juni 1914. 10^h 12′ 30″ werden 4 ccm Luft in die Vena jugularis injiziert. Sofortiger steiler Abfall der Blutdruckkurve, welche innerhalb 22 Sekunden die Nullinie erreicht hat.

10^h 12′ 52″. Punktion des Herzens (10 ccm Blut und Luft) ohne Erfolg.

11^h 13′ 30″. Tier tot (Abb. 22).

Sektion: Punktionsstelle im rechten Ventrikel. Rechtes Herz maximal dilatiert, mit Blut und Luft angefüllt. Linkes Herz fest kontrahiert. In Pulmonalarterien Luft, in den Venen nicht, ebensowenig wie in den stark gestauten Venen des großen Kreislaufes.

XL. Versuch: Großer Hund von 7850 g Gewicht. Leichte Morphiumnarkose.

Tier erhält 4 Embolien:

I. 10^h 29′ 10″. 10 ccm Luft in Vena jugularis.
II. 10^h 30′ 30″. 10 ccm Luft in Vena jugularis.
III. 10^h 32′. 10 ccm Luft in Vena jugularis.
IV. 10^h 34′ 10″. 20 ccm Luft in Vena jugularis

ohne irgendeine Beeinflussung der Kurve. Erst die

V. Embolie 10^h 37′, 20 ccm, bewirkt eine vorübergehende Blutdrucksenkung (s. Abb. 23).

Die VI. Embolie 10^h 40′ von 30 ccm Luft bewirkt einen sofortigen steilen Abfall der Kurve. Der Blutdruck hält sich eine Zeitlang auf etwa ein Fünftel



der ursprünglichen Höhe, steigt dann ein wenig, fällt aber dann kontinuierlich zur Nullinie ab.

10^{h} 44′ 34″ ist das Tier tot.

10^{h} 45′ Punktion des rechten Herzens vom 3. Intercostalraum aus. Es werden etwa 5 ccm schaumigen Blutes gewonnen. Sofort steigt der Blutdruck wieder an. Nach Nachlassen der Punktion fällt er wieder ab.

Eine zweite, dritte, vierte, fünfte, sechste, siebente und achte Punktion hat den gleichen Effekt. Erst nach der siebenten und achten hat der Blutdruck sich so erholt, daß er jetzt die Hälfte seiner früheren Höhe beträgt.

10^{h} 50′ hat sich bereits das Tier erholt. Atmung ruhig. Die Blutdruckkurve schreibt vollkommen regelmäßig.

11^{h} wird das Kymographion abgestellt, das Tier vorsichtig abgebunden und in den Käfig gebracht.

$3^{1}/_{2}$ p. m. liegt es tot im Stall.

Sektion: Hochgradige Anämie des ganzen Körpers, vor allem der Leber, Milz und des Darmkanales. In der rechten Pleura finden sich gut 200 ccm Blut. Rechte Lunge kollabiert. Herzbeutel ohne Blut. Im rechten Herz die Punktionsstelle, aus der sich das Tier verblutet hat. Im Herzen keine Luft, ebensowenig in den übrigen Organen. Kein Infarkt.

Bei Kaninchen und Katzen gelang es also nicht, durch Punktion des Herzens dieses so zu entlasten, daß es den Kreislauf wieder herstellen kann. Es scheint, als ob das wenig widerstandsfähige Herz so schnell und schwer geschädigt ist, daß es sich nicht mehr erholen kann. Obwohl bei jedem der Versuche ein gewisses Quantum von Luft aus dem rechten Herzen aspiriert wurde, zeigte sich bei der Sektion der Tiere, daß dieses noch reichlich Luft enthielt. Wäre es möglich gewesen, auch diese Luft zu entfernen, so hätte vielleicht das Herz wieder zu arbeiten anfangen können. Daß dies beim Hunde mit seinem viel kräftigeren Herzen möglich ist, zeigt der letzte Versuch. Der Blutdruck war bereits bis zur Nullinie gesunken, 20 Sekunden lang zeigte sich keine Pulsation an der Blutdruckkurve; da setzte die Punktion des rechten Herzens ein. Durch die erste Entlastung schnellt der Blutdruck sofort in die Höhe. Offenbar ist aber noch zuviel Luft im Herzen zurückgeblieben, nach einigen Sekunden fällt er wieder ab. Es folgt die 2., 3. und 4. Punktion. Nach jeder ein steiles Ansteigen der Blutdruckkurve, dem jedoch wieder ein steiler Abfall folgt. Erst von der 5. Punktion an, ist die Entlastung genügend, nach der 7. stellen sich wieder Herzaktionen ein und nach der 8. erreicht er die Hälfte der normalen Höhe; dann steigt er allmählich spontan immer weiter und erreicht 4 Minuten nach der 1. Punktion normale Verhältnisse.

Es zeigt dieser „Wiederbelebungsversuch", daß es in der Tat gelingt, die Folgen einer tödlichen Luftembolie beim Hunde durch Punktion zu beseitigen. Die Entlastung des rechten Herzens spielt dabei die Hauptrolle.

Daß dies beim Kaninchen und der Katze nicht gelang, hat wohl mehrere Gründe. Einmal war die Punktion wohl nicht ergiebig genug,



dann aber liegt das Mißlingen der Versuche vielleicht an der Schwäche der Herzen dieser Tiere. Wie bereits bei den Versuchen der Gruppe 2 und 3 Kaninchen und Katzen sehr leicht auf eine kleine Dosis Luft reagierten, während beim Hunde vielfach größere Dosen nötig sind, so scheint auch bei dieser Versuchsgruppe die erhöhte Widerstandsfähigkeit des kräftigen Hundeherzens den schwachen Kaninchen- und Katzenherzen gegenüber ausschlaggebend dafür zu sein, daß der Punktionsversuch einen vollen Erfolg hatte.

Diese Entlastung des rechten Herzens durch die Punktion spricht am deutlichsten für die Wichtigkeit der Widerstandsfähigkeit des rechten Herzens bei der Luftembolie. Die Punktion setzt weder die Widerstände im peripheren Teile des kleinen Kreislaufes herab, noch wird dadurch die Verstopfung der Lungengefäße aufgehoben. Dies ist auch nicht von ihr zu erwarten, denn in dem fein verzweigten Arteriensystem des Lungenkreislaufes hat sich die Luft sogar überall festgesetzt. Vielmehr wird die primäre Ursache, die akute Herzinsuffizienz infolge Überdehnung, behoben. Als Todesursache bei der Luftembolie kommt daher dem Versagen des rechten Herzens die Hauptbedeutung zu. Wir haben es mit einem Herztod zu tun. Ob Störungen von seiten der mit Luft gefüllten Coronargefäße von einer gewissen Bedeutung sind, können wir nicht entscheiden. Todesfälle durch Gehirnembolie mögen als Seltenheit bei offenem Foramen ovale wohl vorkommen; wir haben keine beobachtet.

Zusammenfassung.

Aus den vorliegenden Versuchen ergibt sich zunächst, daß verschiedene Tierarten eine Luftembolie ohne schwere Schädigung überstehen können. Hierzu ist zu sagen, daß Kaninchen und Katzen nur geringe Luftmengen vertragen, während Hunde ein viel größeres Quantum aushalten. Es läßt sich aus dieser Tatsache der Schluß ziehen, daß Hunde im allgemeinen weit widerstandsfähiger gegen eine Luftembolie sind, als Kaninchen und Katzen, da ihr Herz viel kräftiger ist als das dieser Tiere.

Verwendet man eine größere Dosis zu einer einmaligen, oder kleinere Dosen zu mehrmaligen Embolien, so tritt unter allen Umständen ein rascher Tod der Tiere ein. Auch hier ist wieder zu sagen, daß die tödliche Dosis für den Hund nicht nur der Größe entsprechend, sondern auch relativ erheblich viel größer ist als für Kaninchen und Katzen.

Am Kymographion macht sich der Einfluß der Embolie an Puls- und Atmungskurve bemerkbar. Während der Druck im rechten Herzen steigt, sinkt er im linken. Die vermehrte vergrößerte angestrengte Atmung ist der Ausdruck einer erheblichen Dyspnöe. Diese kymographisch festgestellten Erscheinungen finden ihre Erklärung im pathologisch-anatomischen Befunde. Das linke Herz ist vollkommen leer gepumpt,

es enthält weder Blut noch Luft; das rechte dagegen ist bis in die feinsten Verzweigungen der Arteria pulmonalis hinein prall mit lufthaltigem Blut gefüllt, es ist maximal dilatiert und die Venen gewaltsam gestaut. Wichtig ist die Tatsache, daß im ganzen Arteriensysteme des großen Kreislaufes sich nirgends Luft findet, daß alle Anzeichen, daß in ihm Luft gewesen ist, fehlen. Vor allem fand sich in den Lungenvenen niemals Luft.

In der Anwesenheit der Luft im rechten Herzen und den Lungenarterien, vor allem in der durch sie bedingten Überdehnung des Herzens, sehen wir die mechanische Behinderung im kleinen Kreislauf und somit die Todesursache. Der Tod tritt stets kurz nach erfolgter Embolie ein, einen Spättodesfall haben wir nie beobachtet. Vor allem wegen der starken Cyanose und Hyperämie im Venensystem des großen Kreislaufes, die durch die Stauung im rechten Herzen bedingt ist, noch mehr aber wegen der maximalen Dehnung des rechten Herzens, die durch die Punktion behoben werden kann, glauben wir als Todesursache bei der Luftembolie einen Herztod annehmen zu müssen. Auch die Versuche Kleinschmidts, der Luft direkt in die Arteria pulmonalis injizierte und hernach keine Störungen fand, wobei also das rechte Herz direkt nicht geschädigt wurde, sprechen in diesem Sinne. Daß zu dieser akuten Herzinsuffizienz Schädigungen der Lunge, vielleicht auch anderer Organe hinzutreten können, wird dadurch nicht ausgeschlossen.

Erklärung der Tafeln II—XIII.

Abb. 1. Eine einmalige Embolie von $1^1/_2$ ccm Luft löst ein Sinken des Blutdruckes auf etwa die Hälfte des normalen aus. Starke Dyspnöe. Das Tier erholt sich nach $^1/_2$ Stunde.

Abb. 2. Eine einmalige Embolie von 2 ccm Luft hat kaum einen Einfluß auf den Blutdruck; eine zweite, 3′ 38″ später injizierte Dosis von 1 ccm Luft bewirkt steilen Abfall der Kurve, die sich aber wieder vollkommen erholt.

Abb. 3. Eine einmalige Embolie von 3 ccm Luft bewirkt einen kurzen Abfall der Blutdruckkurve.

Abb. 4. Eine einmalige Embolie von 5 ccm Luft bewirkt steilen Abfall der Blutdruckkurve. Das Tier erholt sich jedoch.

Abb. 5. Eine einmalige Embolie von 50 ccm Luft ruft bei einem 9500 g schweren Hunde eine 6 Minuten dauernde, sehr starke Blutdrucksenkung hervor. Das Tier erholt sich trotzdem vollständig.

Abb. 6. Nach einmaliger Embolie von $1^1/_2$ ccm Luft tritt innerhalb 39 Sekunden der Exitus ein.

Abb. 7. Akut eintretender Exitus nach 3′ 20″ nach Embolie von 0,8 ccm Luft.

Abb. 8. Sofortiger Exitus unter hochgradiger Dyspnöe nach Embolie eines Quantums von 10 ccm Luft.

Abb. 9. Tödliche Embolie. Exitus tritt 5 Minuten nach Beginn des Versuchs unter sehr starker Dyspnöe ein.



Abb. 10. Eine einmalige Embolie von 5 ccm Luft bewirkt bei einem 2100 g schweren Hasen akuten Abfall des Blutdruckes mit typischer Änderung der Pulskurve. Tod 2′ 20″ nach Eintritt der Embolie.

Abb. 11. Nach Embolie von 7 ccm Luft erfolgt der Exitus innerhalb 25 Sekunden.

Abb. 12. Akuter Tod eines Hundes unter Abfall des Blutdruckes und starker Dyspnöe nach Embolie von 100 ccm Luft.

Abb. 13. Tod nach 9 Embolien.

Abb. 14. Eine einmalige Embolie ruft vorübergehende Störungen des Blutdruckes hervor, eine zweite, 13 Minuten später erfolgte, tötet das Tier sofort.

Abb. 15 A bis E. 5 malige Embolie in verschiedenen Zwischenräumen führt zum Tode.

Abb. 15 A. 9^h 23′. I. Embolie. 2 ccm Luft. Am Herzen ein quatschendes Geräusch. Blutdruck o. B.

Abb. 15 B. 9^h 27′ 30″. II. Embolie. 3 ccm Luft. Abfall des Blutdruckes und Einsetzen der Dyspnöe.

Abb. 15 C. 9^h 41′. III. Embolie. 3 ccm Luft.

Abb. 15 D. 9^h 46′. IV. Embolie. 3 ccm Luft.

Abb. 15 E. 9^h 48′. V. Embolie. 5 ccm Luft. Hochgradigste Dyspnöe und dauerndes Sinken des Blutdruckes. Exitus 9^h 51′.

Abb. 16 A bis B. 15 malige Embolie von je 5 ccm Luft in Abständen von je 3 Minuten führt zum Tod, wobei sich die Kurve immer langsamer erholt.

Abb. 17 A. Eine einmalige Embolie von 2 ccm Luft bewirkte, entsprechend der Drucksenkung im linken, eine Druckerhöhung im r. Ventrikel.

Abb. 17 B. Wesentlich stärkerer Ausschlag des linken und rechten Ventrikels nach Embolie.

Abb. 17 C. Darstellung der Druckergebnisse im rechten und linken Ventrikel nach der III. Embolie.

Abb. 17 D. Agonales Stadium der Kurve.

Abb. 18. Darstellung des Druckes im rechten Herzen bei der Katze.

Abb. 19 A. Darstellung des Druckes im rechten Herzen beim Hund.

Abb. 19 B. VI. Embolie von 15 ccm.

Abb. 19 C. VII. Embolie von 15 ccm. Drucksteigung im r. Herzen deutlich zu erkennen.

Abb. 19 D. VIII. Embolie von 30 ccm. Hochgradige Druckschwankungen.

Abb. 19 E. XIII. Embolie von 50 ccm.

Abb. 19 F. XIV. Embolie von 100 ccm Luft.

Abb. 19 G. XV. Embolie von 50 ccm Luft.

Abb. 20. Tod nach einmaliger Embolie von 200 ccm.

Abb. 21. Versuch der Herzpunktion mißlingt.

Abb. 22. Versuch der Herzpunktion bei der Katze mißlingt.

Abb. 23. Gelungener Punktionsversuch des Herzens bei einem Hund. Die Kurve stellt einen Teil der Gesamtkurve dar. Vier Embolien zu 10, 10, 10, 20 ccm Luft bewirkten keine merklichen Veränderungen. Die fünfte zu 20 ccm verursacht eine vorübergehende Blutdrucksenkung, die sechste führt zum definitiven Abfall des Blutdruckes. Nach mehrfacher Punktion des Herzens erholt sich dieses wieder.



Arbeit und Blutzucker.

Von

Gertrud Lillie.

(Aus der medizinischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Altona
[Direktor: Prof. Dr. Lichtwitz].)

(*Eingegangen am 20. August 1917.*)

Nachdem Weiland[1]) als Gegenstück zu der Hyperglykämie im Fieberstoffwechsel die Hypoglykämie beim erhöhten Kohlehydratumsatz durch intensive Muskelarbeit gefunden hatte, konnte Lichtwitz[2]) nachweisen, daß die Hypoglykämie doch nicht so gesetzmäßig eintritt, wie es nach Weilands Untersuchungen schien. Freilich war in dem einen der sechs Fälle Weilands auch bereits „ein merklicher Unterschied nicht vorhanden". Lichtwitz[2]) konnte demgegenüber eine vorübergehende Hyperglykämie nach kurzdauernder, intensiver Arbeit bei Gesunden feststellen und konnte durch Ausdehnung der Untersuchungen auf Diabetiker nachweisen, daß die Hyperglykämie nach körperlicher Anstrengung in leichten wie in schweren Fällen von Diabetes vorkommt und daß mit der Entzuckerung die Art der Beeinflussung des Blutzuckers durch Arbeit sich in einigen Fällen änderte. Die Befunde von Lichtwitz wurden weiter bestätigt durch eine Arbeit von Zachariae[3]) aus der medizinischen Klinik in Göttingen, der eine Anzahl von Fällen unter der gleichen Versuchsanordnung zusammenstellte.

Den Untersuchungen dieser Verfasser steht eine Arbeit von Bürger[4]) gegenüber, der eine andere Versuchsanordnung anwandte, indem er statt der von den früheren Verfassern gewählten einmaligen kurzdauernden Anstrengung seinen Versuchspersonen im nüchternen Zustande eine stundenlange, meßbare Arbeitsleistung auferlegte und darauf in Abständen nach der Arbeit verschiedene Blutzuckerbestimmungen vornahm. Bürger kommt auf Grund seiner Versuchsanordnung zu dem Ergebnis, daß in den Fällen einer anfänglichen Erhöhung des Blutzuckers nach der Arbeit meist ein erheblicher Abfall folgt, den er durchschnittlich in der vierten Stunde nach der Arbeit am größten fand.

Ich habe nun an einer größeren Anzahl von Versuchspersonen, Diabetikern und Nichtdiabetikern, die Wirkung kurzdauernder, inten-





siver Arbeit auf den Blutzuckergehalt geprüft, um durch Vergleich eines größeren Materials zu der Sichtung der Frage beizutragen: Liegt eine gesetzmäßige Verschiebung des Blutzuckers durch Einfluß der Arbeit vor oder nicht, in welchem Sinne bewegt sie sich und worauf ist sie zurückzuführen?

Die Untersuchungen wurden morgens im nüchternen Zustande der Versuchspersonen unternommen. Es wurde an einem Gärtnerschen Ergostaten gearbeitet unter Belastung desselben je nach dem Kräftezustande des Arbeitenden; als uns aus äußeren Gründen ein Ergostat nicht mehr zur Verfügung stand, ließen wir die Leute mit befriedigendem Erfolge hanteln unter gleichzeitigem Kniebeugen, eine Übung, bei der gleichfalls ausgedehnte Muskelgruppen in Tätigkeit sind. Es wurde bis zur Ermüdung gearbeitet, und die Blutentnahmen fanden kurz vor der Arbeit und im Anschluß an dieselbe statt. In einer Anzahl von Fällen wurde eine dritte Blutentnahme $1^1/_2$—2 Stunden nach der Arbeit gemacht, während welcher Zeit die Leute nüchtern blieben. Niemals fand die letzte Blutentnahme später als 11 Uhr am Morgen statt, um nicht durch zu lange Enthaltung der Nahrungszufuhr unphysiologische Verhältnisse im Stoffwechsel zu schaffen. Die Blutproben wurden sofort verarbeitet. Die Zuckerbestimmung wurde im Vollblut durch Enteiweißung mit kolloidalem Eisenoxyd, Eindampfen im Vakuum bei 40° und Titration nach Bertrand ausgeführt.

I. Untersuchungen an Fällen von Diabetes und Glykosurie.

1. 20. VI. 16. Pat. Sch., Arbeiter, 30 J. Bei Ruhe 0,399%, nach Arbeit 0,455% Blutzucker. + 14% Änderung des Ruhewertes. Diabetes melitus, mittelschwer. Schwächlicher Mann von 169 cm Größe, $56^1/_2$ kg Körpergewicht. Untersuchung am Tage der Aufnahme, Zuckerausscheidung 180 g, starke Acidose. Arbeit am Ergostaten 2 Min.

22. VII. Derselbe. Bei Ruhe 0,232%, nach der Arbeit 0,229% Blutzucker. — 1,3% Änderung des Ruhewertes. Die Zuckerausscheidung ist bei strenger Kost auf 9,2 g (0,4%) gesunken, starke Acidose. Körpergewicht 59 kg. Arbeit am Ergostaten 7 Min.

15. VIII. Derselbe. Bei Ruhe 0,249%, nach Arbeit 0,209% Blutzucker. — 16% Änderung des Ruhewertes. Bei strenger Kost an der Grenze der Zuckerausscheidung (0—4 g), geringe Acidose. Körpergewicht 60 kg. Arbeit am Ergostaten 5 Min.

2. 24. VI. Pat. M., Musketier, 26 J. Bei Ruhe 0,098%, nach Arbeit 0,071% Blutzucker. — 27% Änderung des Ruhewertes. Diabetes melitus, schwerer Fall; seit Mitte Sept. 1915 in Behandlung, keine Entzuckerung erreicht. Schwächlicher Mann von 166 cm Größe, $55^1/_2$ kg Körpergewicht. Zuckerausscheidung bei strenger Kost $2^1/_2$% ($38^1/_2$ g) am Tage der Untersuchung, starke Acidose. Arbeit am Ergostaten 2 Min.

21. VIII. Derselbe. Bei Ruhe 0,084%, nach Arbeit 0,108% Blutzucker. + 28% Änderung des Ruhewertes. Zuckerausscheidung nicht wesentlich herabgegangen trotz strenger Kost, Einlegen von Gemüsetagen und Hafertagen; $1^1/_2$% Zucker, Acidose. Körpergewicht $52^1/_2$ kg. Arbeit am Ergostaten 2 Min.

3. 25. VIII. Pat. Z., Landsturmmann, 44 J. Bei Ruhe 0,368, nach Arbeit 0,358%. — $2^1/_2$% Änderung des Ruhewertes. Diabetes melitus, mittelschwer. Mäßig kräftiger Mann von 169 cm Größe, 61 kg Körpergewicht. Zuckerausscheidung 342 g (8%), geringe Acidose. Untersuchung im unbehandelten Zustande. Arbeit am Ergostaten 2 Min. (starke Ermüdung).

14. IX. Derselbe. Bei Ruhe 0,219%, nach Arbeit 0,210% Blutzucker.

— 4% Änderung des Ruhewertes. Zuckerausscheidung bei strenger Kost auf 0,2% (4,8 g) gesunken, stärkere Acidose. Körpergewicht 62½ kg. Arbeit am Ergostaten 6 Min.

25. IX. Derselbe. Bei Ruhe 0,149%, nach Arbeit 0,137% Blutzucker. — 8% Änderung des Ruhewertes. Seit dem 15. IX. zuckerfrei bei strenger Kost, geringe Acidose. Körpergewicht 61½ kg. Arbeit am Ergostaten 4 Min.

4. 5. VII. Pat. Kr., Dragoner, 20 J. Bei Ruhe 0,055%, nach Arbeit 0,086% Blutzucker. + 56% Änderung des Ruhewertes. Diabetes melitus, im Aufnahmezustande (28. III. 16) 10—12 l Harn, bis zu 650 g Zuckerausscheidung. Am 22. IV. ist positive Kohlehydratbilanz erreicht. Langsame Entzuckerung, die am 5. V. erreicht ist; geringe Acidose. Am Untersuchungstage noch geringer Kräftezustand. Körpergewicht 55 kg, Größe 163 cm. Toleranz von 48 g Kohlehydrat, keine Acidose. Arbeit am Ergostaten 2½ Min.

7. X. Derselbe. Bei Ruhe 0,184%, nach Arbeit 0,152% Blutzucker. — 17% Änderung des Ruhewertes. Pat. war dauernd zuckerfrei mit Toleranz von 62 g Kohlehydraten. Nach Diätfehler (?) am 6. X. 72 g Zuckerausscheidung. Am Untersuchungstage noch 17 g Zucker bei strenger Kost. Körpergewicht 61 kg. Arbeit am Ergostaten 9 Min. Pat. wurde mit 48 g Toleranz an Kohlehydraten entlassen.

5. 2. X. Pat. Dr., Kind, 11 J. Bei Ruhe 0,348%, nach Arbeit 0,353% Blutzucker. + 1,3% Änderung des Ruhewertes. Diabetes melitus, schwerer Fall. Sehr reduzierter Zustand, Größe 141 cm, Körpergewicht 28 kg. Untersuchung im unbehandelten Zustande. Zuckerausscheidung am 2. X. 74 g (7,4%), beträchtliche Acidose. Arbeit am Ergostaten 5 Min. ohne Belastung.

6. 1. VI. 17. Pat. Schw., Kanonier, 35 J. Bei Ruhe 0,252%, nach Arbeit 0,253%, 2 Stunden nach der Arbeit 0,259% Blutzucker. + 2½% Änderung des Ruhewertes. Diabetes melitus, mittelschwer. Schwächlicher Mann von 52½ kg Körpergewicht. Am Untersuchungstage bei 145 g Kohlehydrataufnahme 90 g Zuckerausscheidung, geringe Acidose. Arbeit 11 Min., mäßig intensiv, darauf starke Ermüdung.

7. 18. VII. 16. Pat. Sch., Frau, 65 J. Bei Ruhe 0,331%, nach Arbeit 0,343% Blutzucker. + 3½% Änderung des Ruhewertes. Arteriosklerose mit Glykosurie. Mittelgroße Frau in geringem Kräftezustand, Körpergewicht 65 kg. Bei der Aufnahme Glykosurie von 44½ g (4,2%). Untersuchung in unbehandeltem Zustand. Arbeit am Ergostaten bei minimaler Belastung 2 Min.

8. 8. VII. Pat. Gr., Frau, 42 J. Bei Ruhe 0,150%, nach Arbeit 0,110% Blutzucker. — 26½% Änderung des Ruhewertes. Basedow (mittelschwer) mit Glykosurie. Kräftige Frau von 161 cm Größe, 80 kg Körpergewicht. Psychisch sehr labil, Glykosurie von ½—1½% (3—11 g). Arbeit am Ergostaten kaum 2 Min.

9. 28. VIII. Pat. H., Bergmann, 41 J. Bei Ruhe 0,132%, nach Arbeit 0,150% Blutzucker. + 13½% Änderung des Ruhewertes. Adipositas, Glykosurie. Sehr dicker Mann mit Emphysem-Thorax, wenig leistungsfähig. Größe 168 cm, Körpergewicht 102½ kg. Glykosurie seit 7 Jahren, am Untersuchungstage 1,2% (16,8 g). Arbeit am Ergostaten 2 Min., darauf starke Erschöpfung.

10. 28. VI. Pat. B., Knecht, 57 J. Bei Ruhe 0,109%, nach Arbeit 0,131% Blutzucker. + 20% Änderung des Ruhewertes. Glykosurie. Mäßig kräftiger Mann mit Emphysem-Thorax, neurasthenischen Beschwerden. Größe 156 cm, Körpergewicht 56½ kg. Toleranz von 113 g Kohlehydraten. Am Tage der Untersuchung zuckerfrei. Arbeit am Ergostaten 8 Min.

11. 18. VIII. Dr. Schl. Bei Ruhe 0,124%, nach Arbeit 0,129% Blutzucker. + 4% Änderung des Ruhewertes. Glykosurie. Mittelgroßer Mann, grazil ge-



baut. Erschöpfungszustand durch Anstrengungen im Felde. Arbeit am Ergostaten intensiv.

12. 23. IX. Pat. Br., Rottenführer, 40 J. Bei Ruhe 0,131%, nach Arbeit 0,112% Blutzucker. — 14½% Änderung des Ruhewertes. Glykosurie. Mittelkräftiger Mann mit neurasthenischen Beschwerden. Minimale Zuckerausscheidung: Toleranz von 75 g Traubenzucker. Größe 164 cm, Körpergewicht 64 kg. Am Untersuchungstage 0,25% Zucker. Arbeit am Ergostaten 15 Min.

16. X. Derselbe. Bei Ruhe 0,110%, nach Arbeit 0,123% Blutzucker. + 12% Änderung des Ruhewertes. Zucker in nicht meßbaren Spuren. Arbeit am Ergostaten 15 Min.

13. 9. VI. 17. Pat. A., Landsturmmann, 43 J. Bei Ruhe 0,139%, 1¾ Stunden nach der Arbeit 0,136% Blutzucker. — 2% Änderung des Ruhewertes. Muskelkräftiger Mann mit neurasthenischen Beschwerden, 64 kg Körpergewicht. Zur Zeit keine Zuckerausscheidung. Arbeit 8 Min. intensiv, starke Erschöpfung.

Die Untersuchungen an Personen mit gestörtem Kohlehydratstoffwechsel ergeben kein einheitliches Verhalten des Blutzuckers im Anschluß an die Arbeit. Die Fälle 3, 5, 6, 7, 11 weisen nur minimale Abweichungen vom Ruhewert auf. In den übrigen Fällen ist ein erheblicher Unterschied im Sinne der Erhöhung oder Erniedrigung des Blutzuckers im Anschluß an die Arbeit vorhanden. In Fall 1 tritt an Stelle der beträchtlichen Hyperglykämie nach der Arbeit auf der Höhe des Diabetes eine ebenso erhebliche Abnahme des Blutzuckers nach der Entzuckerung. Daß diese Verschiedenheit der Reaktion nicht in Beziehung zum Stadium des Diabetes zu setzen ist, geht schon aus einem Vergleich der zweiten und dritten Bestimmung in Fall 1 hervor, die bei ungefähr gleicher Arbeitsleistung sehr verschiedene Ausschläge ergeben. Ebenso zeigt Fall 2 zu klinisch kaum verschiedenen Zeiten eine erheblich verschiedene Reaktion. Fall 3 reagiert in sehr verschiedenen Stadien des Diabetes stets in gleicher, wenig ausgiebiger Weise. Sowohl klinisch wie in bezug auf das Verhalten des Blutzuckers interessant ist Fall 4. Pat. wurde in schwerstem Zustande mit Zeichen des Coma diabeticum (Hypotonie der Bulbi) aufgenommen. Die Entzuckerung ließ sich ohne Rückschlag erreichen und blieb dauernd bis auf die vorübergehende Glykosurie nach Diätfehler zur Zeit der zweiten Blutuntersuchung. Pat. reagiert einmal mit Erhöhung, zur Zeit der Glykosurie mit Erniedrigung des Blutzuckers im Anschluß an die Arbeit. Auffallend ist der bei der ersten Untersuchung niedrige Wert des Blutzuckers bei Ruhe, der erheblich unter dem Normalwert liegt. Fall 6 zeigt keine Reaktion im Anschluß an die Arbeit, eine dritte Bestimmung 2 Stunden nach der Arbeit ergibt eine minimale Differenz im Sinne der Erhöhung. Die Fälle von Glykosurie zeigen erhebliche Differenzen im Sinne der Erhöhung oder Erniedrigung im Anschluß an die Arbeit. Es handelte sich in fast allen Fällen um zur Zeit wenig leistungsfähige Leute; bei fast allen fand sich außerdem im Krankenblatt eine Bemerkung über neurasthenische Beschwerden verzeichnet.

Diesen klinisch gleichartigen Fällen steht Fall 11 gegenüber, der, verhältnismäßig leistungsfähig, im Anschluß an intensive Arbeit einen minimalen Ausschlag nach oben zeigt. In Fall 13 ging leider die erste Bestimmung nach der Arbeit verloren, der Zuckerwert $1^3/_4$ Stunden nach der Arbeit zeigt kaum eine Differenz gegen den Ruhewert.

II. Untersuchungen an Nichtdiabetikern.

14. 19. IX. 16. Pat. D., Maschinenputzer, 28 J. Bei Ruhe 0,123%, sofort nach der Arbeit 0,114% Blutzucker. — 7,3% Änderung des Ruhewertes. Kräftiger Mann, wegen Sykosis barbae in Behandlung. Arbeit am Ergostaten 6 Min.

15. 21. IX. Pat. De., Schlachter, 34 J. Bei Ruhe 0,074%, sofort nach der Arbeit 0,123%. + 66% Änderung des Ruhewertes. Lues. Mäßig kräftiger Mann von 166 cm Größe, Körpergewicht 56 kg. Nach der Arbeit am Ergostaten starke Ermüdung.

16. 26. X. Pat. Kl., Handlungsgehilfe, 19 J. Bei Ruhe 0,096%, sofort nach der Arbeit 0,122%. + 27% Änderung des Ruhewertes. Asthenischer Habitus, sehr vasomotorisch, psychisch labil. Größe 164 cm, Körpergewicht 59 kg. Arbeit am Ergostaten 10 Min.

17. 28. X. Pat. Schw., 18 J. Bei Ruhe 0,103%, sofort nach der Arbeit 0,108%. + 5% Änderung des Ruhewertes. Anämie, Verdacht auf Störung der Hypophysenfunktion. Schwächlicher Patient. Arbeit am Ergostaten 4 Min.

18. 4. XI. Cand. med. S., 22 J. Bei Ruhe 0,098%, sofort nach der Arbeit 0,102%. + 4% Änderung des Ruhewertes. Gesund, kräftig. Arbeit am Ergostaten 9 Min.

19. 8. XI. Landsturmmann He., 34 J. Bei Ruhe 0,128%, sofort nach der Arbeit 0,098%. — 23% Änderung des Ruhewertes. Akromegalie. Kräftig gebaut, muskulös, seit $^1/_4$ Jahr in Lazarettbehandlung. Arbeit am Ergostaten 6 Min.

20. 13. IV. 17. Schr., Landsturmmann, 41 J. Bei Ruhe 0,074, sofort nach der Arbeit 0,088%. + 19% Änderung des Ruhewertes. Neurasthenie, Polyurie. Großer, kräftiger Mann mit 72 kg Körpergewicht. Arbeit 6 Min., sehr intensiv.

21. 16. IV. De., Ers.-Res., 33 J. Bei Ruhe 0,076%, sofort nach der Arbeit 0,090%. + 18% Änderung des Ruhewertes. Status post Nephritim. Mittelkräftiger Mann mit 60 kg Körpergewicht. Arbeit 8 Min., intensiv.

22. 19. IV. R., Landsturmmann, 45 J. Bei Ruhe 0,088%, sofort nach der Arbeit 0,074%, $1^1/_2$—2 Stunden nach der Arbeit 0,072%. — 16% resp. — 18%. Änderung des Ruhewertes. Carcinoma ventriculi, radikal operiert. Kleiner, schwächlicher Mann. Arbeit 6 Min., mäßig intensiv. Starke Ermüdung.

23. 20. IV. Ba., Musketier, 26 J. Bei Ruhe 0,088%, sofort nach der Arbeit 0,100%, $1^1/_2$—2 Stunden nach der Arbeit 0,085%. + 14% resp. — 3,4% Änderung des Ruhewertes. Status post Nephritim. Mittelkräftiger Mann mit 67 kg Körpergewicht. Arbeit 5 Min., sehr intensiv.

24. 24. IV. P., Musketier, 19 J. Bei Ruhe 0,079, sofort nach der Arbeit 0,097%, $1^1/_2$—2 Stunden nach der Arbeit 0,080%. + 23% resp + 1% Änderung. des Ruhewertes. Status post Nephritim. Mäßig kräftiger Mann mit 59 kg Körpergewicht. Arbeit 9 Min., mäßig intensiv.

25. 25. IV. Kro., Musketier, 31 J. Bei Ruhe 0,085%, sofort nach der Arbeit 0,087%, $1^1/_2$—2 nach der Arbeit 0,094%, + $2^1/_3$% resp. + $10^1/_2$% Änderung des Ruhewertes. Status post Nephritim. Schwächlicher Mann mit 54 kg Körpergewicht. Arbeit 8 Min., mäßig.

26. 14. V. Fr., Bergmann, 21J. Bei Ruhe 0,084%, sofort nach der Arbeit 0,092%, $1^1/_2$—2 Stunden nach der Arbeit 0,079%. + $9^1/_2$% resp. — 6% Änderung des Ruhewertes. Lymphomatose. Großer, kräftig gebauter Mann mit $67^1/_2$ kg



Körpergewicht, mäßig leistungsfähig. Arbeit 5 Min. Am Untersuchungstage nachmittags Temperaturanstieg auf 38°.

27. 15. V. Pat. H., Gelegenheitsarbeiter, 33 J. Bei Ruhe 0,098%, sofort nach der Arbeit 0,095%, $1^1/_2$—2 Stunden nach der Arbeit 0,092%. — 3% resp. — 6% Änderung des Ruhewertes. Arthritis chronica. Kleiner, schwächlicher Mann mit 54 kg Körpergewicht. Versteifung des rechten Kniegelenkes. Arbeit 7 Min., wenig ausgiebig.

28. 17. V. S., Musketier. Bei Ruhe 0,097%, sofort nach der Arbeit 0,096%, $1^1/_2$—2 Stunden nach der Arbeit 0,102%. — 1% resp. + 5% Änderung des Ruhewertes. Nephrolithiasis. Kräftig gebauter Mann mit 71 kg Körpergewicht. Arbeit 10 Min., intensiv. Nach der Arbeit starke Eiweißausscheidung.

29. 18. V. Ha., Musketier. Bei Ruhe 0,087%, sofort nach der Arbeit 0,110%, Blutzucker. + 26% Änderung des Ruhewertes. Status post Nephritim. Kleiner, schwächlicher Mann mit 60 kg Körpergewicht. Arbeit 5 Min., sehr intensiv. Während der zweiten Blutentnahme leichter Kollaps (Neigung zu Ohnmachten).

30. 22. V. Si., Musketier. Bei Ruhe 0,093%, sofort nach der Arbeit 0,087%, $1^1/_2$—2 Stunden nach der Arbeit 0,091% Blutzucker. — $6^1/_2$% resp. — 2% Änderung. des Ruhewertes. Malaria, fieberfrei. Großer, kräftig gebauter Mann, noch mäßig leistungsfähig. Arbeit 5 Min., wenig intensiv, starke Ermüdung.

Die Untersuchungen an Personen mit intaktem Kohlehydratstoffwechsel ergeben gleichfalls Resultate teils im Sinne der Erhöhung, teils im Sinne der Erniedrigung im Anschluß an die Arbeit und in einigen Fällen das Fehlen eines deutlichen Ausschlages. Dieses letztere Verhalten möchten wir in den Fällen 18 und 28, in denen es sich um muskelkräftige, intensiv arbeitende Versuchspersonen handelte, der Beobachtung von Lichtwitz[2]) über das Verhalten des Blutzuckers bei Geübten (siehe dort Fall 7) an die Seite stellen. Die Blutzuckerbestimmungen $1^1/_2$—2 Stunden nach der Arbeit, die wir, wie in einigen Fällen Lichtwitz[2]) und wie in allen seinen Fällen Bürger[4]), ausführten, ergaben nur in Fall 22 ein Anhalten der anfänglichen Senkung noch 1 Stunde 40 Minuten nach der Arbeit. In den Fällen mit beträchtlicher Erhöhung, in denen eine wiederholte Untersuchung vorgenommen wurde (Fall 23 und 24), hatte beide Male ein Absinken auf geringe Differenz vom Ruhewerte stattgefunden. In den übrigen Fällen (25, 26, 27, 28, 30) fanden sich bei minimalen Schwankungen zwischen Ruhewert und erstem Arbeitswert ebenso geringe Differenzen zwischen 1. und 2. Arbeitswert. Nur in Fall 25 fand eine bedeutendere Zunahme gegen den Ruhewert statt.

Die Zusammenstellung aller von uns untersuchten Fälle ergibt ein Verhalten nach drei Richtungen hin: Einmal eine Erhaltung der Konzentration im Blut bis auf minimale Schwankungen, zweitens eine Abnahme des Blutzuckers sofort nach der Arbeit und drittens eine anfängliche Zunahme, die sich im Laufe der nächsten 2 Stunden in den daraufhin untersuchten Fällen wieder ausglich. Die von uns gewählte Versuchsanordnung einer kurzdauernden Arbeit bei nicht übermäßig lange unterbundener Nahrungszufuhr läßt spontane Änderungen des Blutzuckergehaltes weitgehend ausschließen. Andererseits ist das



Ausbleiben des Ausschlages im Blute nicht auf unzureichenden Arbeitseinfluß zurückzuführen, wie die Fälle 2, 4, 8, 24 zeigen, in denen nach verhältnismäßig geringer Leistung bedeutende Änderungen auftraten. Die Blutzuckerwerte nach der Arbeit lassen sich demnach unter Ausschluß störender Einflüsse auffassen als Ausschläge, die das Blut aufweist in seiner Eigenschaft als Bindeglied zwischen den Organen mit einem stark schwankendem Zuckergehalt — infolge des Arbeitseingriffes. Wir möchten jedoch ein Schwanken des Ruhewertes innerhalb 10% nach beiden Richtungen des gefundenen Betrages nicht zu hoch bewerten, da wir, um Änderungen in biochemischen Systemen festzustellen, eine gewisse Reaktionsbreite auch im Ruhestadium gelten lassen müssen.

Unter diesen Gesichtspunkten fassen wir die von uns untersuchten Fälle zusammen in

	bei Diabetikern I	bei Nichtdiabetikern II
1. Befunde mit Schwankungen innerhalb des Ruhewertes (± 10%)	8	8
2. Befunde mit Erniedrigung über 10%	5	2
3. Befunde mit Erhöhung über 10%	6	7

Stellen wir entsprechend unseren Befunden die Fälle von Lichtwitz[2]) und von Zachariae[3]) zusammen, da ihnen die gleiche Versuchsanordnung zugrunde liegt, so ergeben sich:

in den von Lichtwitz untersuchten Fällen

	bei Diabetikern	bei Nichtdiabetikern
1. Befunde mit Schwankungen innerhalb 10% des Ruhewertes	3	0
2. Befunde mit Erniedrigung über 10%	7	6 (davon einmal erst Senkung n. 1 St. bei anfängl. Erhöhung um 3%).
3. Befunde mit Erhöhung über 10%	3	1 (Erhöhung um 12%, n. 50 Min. Abfall zu — $7^1/_2$%)

in den von Zachariae untersuchten Fällen

	bei Diabetikern	bei Nichtdiabetikern
1. Befunde mit Schwankungen innerhalb 10% des Ruhewertes	5	4
2. Befunde mit Erniedrigung über 10%	3	13
3. Befunde mit Erhöhung über 10%	5	4



Dabei läßt sich kein wesentlich verschiedenes Verhalten zwischen den Versuchspersonen mit gestörtem und denen mit intaktem Kohlehydratstoffwechsel feststellen. Unter Zusammenfassung des ganzen Materials ergeben sich in 86 Untersuchungen im Anschluß an die Arbeit

29 Befunde mit Schwankungen innerhalb 10% des Ruhewertes
36 Befunde mit Erniedrigung über 10%
22 Befunde mit Erhöhung über 10%.

Die Verschiedenheit der Reaktionen, die sich selbst auf Untersuchungen bei ein und demselben Individuum erstreckt (vgl. Fall 1, 2, 4, 12), wird verständlich aus der Überlegung, wie kompliziert die Beziehungen zwischen Zuckerverbrauch aus dem Blute und Glykogenolyse aus dem Leberdepot zur Wiederauffüllung des Blutzuckers sein müssen. Bürger[4]) hat bei seinen Untersuchungen den Versuchspersonen in Kilogrammetern angegebene Arbeitsleistungen auferlegt, so daß der für die Arbeit erfolgte Kohlehydratverbrauch in den einzelnen Fällen sich ungefähr berechnen läßt. Setzen wir als Nutzeffekt der Arbeitsleistung 25%, so ergibt sich als Gesamtleistung das Vierfache der angegebenen Kilogrammeter. In Fall 4 der Arbeit Bürgers beträgt also der Gesamtumsatz der Versuchspersonen 98 476 mkg oder etwa 230 Calorien, die einem Zuckerverbrauch von etwa 57 g entsprechen würden. In den folgenden Fällen ergibt die Umrechnung einen Zuckerverbrauch von

Fall 5 . . . . 60 g
„ 6 . . . . 65 „
„ 7 . . . . 71 „
„ 8 . . . . 59 „
„ 9 . . . . 89 „
„ 10 . . . . 53 „
„ 11 . . . . 48 „
„ 12 . . . . 46 „

Nehmen wir an, daß beim Zuckerverbrauch in den Fällen von Hypoglykämie nach der Arbeit eine einfache prozentuale Abnahme im Blut wie in den Depots erfolgte, so kommen wir zu folgenden Ergebnissen: In Fall 4[4]) entspricht ein Verbrauch von 15% Blutzucker bei einem Plasmagehalt von 0,108 g in 100 ccm einem Gesamtverbrauch von etwa 0,8 g in 5 l Blut. Da insgesamt 57 g Zucker verbraucht sind, müßten also mindestens 56 g aus den übrigen Depots geliefert sein; bei gleichem prozentualem Verbrauch ergäbe sich daraus ein Vorrat von 378 g in den als Depots dienenden Geweben Leber und Muskulatur. Da sich der Gehalt auf beide etwa gleich verteilt, würde für die Leber allein ein Gehalt von 189 g Glykogen resultieren, das wäre bei einem Lebergewicht von 1500 g, das wir bei dem mittelkräftigen Mann von



50,4 kg Körpergewicht setzen können, ein Gehalt von 12% Glykogen, ein Betrag, der weit über den Durchschnittswert von 4% in der Leber hinausgeht und für die Versuchsperson auszuschließen ist, die bei Arbeitsbeginn 12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme kaum den Durchschnittsgehalt von 4% Leberglykogen gehabt haben dürfte. Ähnliche, zum Teil noch höhere Werte ergibt die Berechnung in den übrigen Fällen Bürgers, in denen er eine Abnahme sofort nach der Arbeit fand. Diese Resultate zeigen, daß sich aus dem Zuckerverbrauch im Blute keine quantitativen Schlüsse auf den Verbrauch im Gesamtorganismus ziehen lassen, sondern daß die jeweiligen Werte im Blute das Resultat von Verschiebungen des Gesamtzuckermaterials im Organismus sind, wobei der prozentuale Verbrauch aus den Organen bei starker Beanspruchung bedeutend höher ist als aus dem Blute.

Diese rechnerische Betrachtung gibt weiter eine Vorstellung davon, welch großer Eingriff in den Kohlehydratumsatz der betreffenden Versuchspersonen bei der von Bürger gewählten Versuchsanordnung gemacht wurde, indem 12 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme der Glykogenvorrat, der um die Zeit wohl kaum auf der Durchschnittshöhe stand, derart beansprucht wurde. Wir möchten die starken Senkungen des Blutzuckergehaltes, die Bürger noch mehrere Stunden nach der Arbeit fand, auf eine einfache Erschöpfung des Leberdepots zurückführen, nach der der übrige Fehlbetrag durch Glykogenneubildung aus anderen Reserven, zum Teil aus Eiweiß, erfolgen mußte, wobei infolge dieses viel langsameren Prozesses ein so lange anhaltender Ausschlag im Blut erfolgte. Von diesem Gesichtspunkte aus lassen sich auch ungezwungen diejenigen Fälle Bürgers verstehen, in denen es nach 16—20 Stunden (siehe dort Fall 4, 6, 7, 10) ohne erneute Nahrungszufuhr zu einem Wiederanstieg des Blutzuckers kam. Um jedoch diese Annahme einer Erschöpfung des Glykogendepots und Neubildung aus anderen Stoffreserven sicherzustellen, müßte das Tierexperiment eingreifen.

Bei unserer weniger eingreifenden Versuchsanordnung läßt sich ein guter Einblick in die Glykogenverschiebungen durch Muskelarbeit gewinnen. Wir möchten die Beziehungen zwischen Glykogenverbrauch im Muskel und Glykogenolyse im Leberdepot als einen Gleichgewichtszustand auffassen, dessen jeweilige Schwankungen wir am Zuckerwerte des als Bindeglied zwischen Muskel und Leberdepot dienenden Blutes erkennen. Die Regulierung stellen wir uns vor, einmal hervorgerufen durch Beziehung der vorhandenen Glykogenmengen zueinander: der Glykogenverbrauch im Muskel übt auf dem Wege über das Blut auf die Glykogenolyse in der Leber einen Reiz aus; dieser Reiz setzt, wenn von vornherein eine Glykogenarmut des Muskels besteht (etwa Fall 4, Bestimmung 1), besonders schnell und kräftig ein und führt

dann auf diesem Wege zur Hyperglykämie. Andererseits wirkt die Abnahme des Lebervorrats wieder hemmend, die Folge ist eine Hypoglykämie. Außer dieser Mengenbeziehung kommt eine chemische Komponente in Betracht. Es handelt sich beim Zuckerverbrauch um einen chemischen Abbauprozeß unter fermentativer Einwirkung, bei dem durch Abbauprodukte, etwa durch den Zucker selbst oder durch Ermüdungsstoffe wie Milchsäure, der Reaktionsablauf beeinflußt[5]) wird. Drittens kommen nervöse und psychische Einflüsse auf den fermentativen Prozeß in Frage, wie sie auch Bürger[4]) wenigstens für seine Fälle mit anfänglicher Erhöhung vermutet. Es ist verständlich, daß es unter solch komplizierten Beziehungen bei Menschen mit einigermaßen labilem Stoffwechsel leicht zu Schwankungen im Sinne einer Hyperglykämie oder Hypoglykämie kommen kann, daß auch Abweichungen nach beiden Richtungen bei ein und derselben Versuchsperson, besonders durch wechselnde nervöse und psychische Beeinflussung, vorkommen. Wie fein eingestellt diese Regulierungsvorgänge[5]) andererseits sind, zeigen die Fälle, in denen bei erheblicher Belastung der Blutzuckerwert kaum eine Abweichung nach der Arbeit aufweist.

Literaturverzeichnis.

1. Weiland, Archiv f. klin. Med. **92**, 223. 1908.
2. Lichtwitz, L., Berliner klin. Wochenschr. 1914, Nr. 22.
3. Zachariae, G., Über den Einfluß der Muskelarbeit auf den Gehalt des Blutes an Zucker bei Gesunden und Diabetikern. Inaug.-Diss. Göttingen 1914.
4. Bürger, M., Zeitschr. f. d. ges. experiment. Medizin **5**, Heft 3. 1916.
5. Lichtwitz, L., Selbststeuerung des Reaktionsablaufs fermentativer Prozesse. Deutsche med. Wochenschr. 1917, Nr. 21.

(Aus dem Histologisch-embryologischen Institut München. Vorstand: Professor Dr. Mollier.)

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. V.

Die Beeinflussung von Wachstum und Entwicklung durch Fett-, Lipoid- und Eiweißstoffe sowie eiweißfreie Extrakte der Schilddrüse und der Thymus.

Von

Dr. **Benno Romeis,**

Prosektor am Histologisch-embryologischen Institut, z. Z. am Reservelazarett G.-München.

Mit 54 Tabellen, 14 Textabbildungen und 4 Tafeln.

(Eingegangen am 18. September 1917.)

Inhalt.

I. Einleitung.

Nachdem die Untersuchungen von Gudernatsch und vom Verfasser ergeben hatten, daß sich bei der Verfütterung gewisser innersekretorischer Organe, wie z. B. der Schilddrüse und der Thymus, sowohl auf das Wachstum, wie auf die Entwicklung der Kaulquappen ganz bestimmte, wohlcharakterisierte Einflüsse ausüben lassen, lag es nahe, eine schärfere Isolierung der wirksamen Organbestandteile zu versuchen. Denn da die betreffenden Organe den Tieren in frischem, unverändertem Zustande verabreicht wurden, so war anzunehmen, daß von den Versuchstieren neben wirksamen Bestandteilen auch eine Reihe von biologisch indifferenten Körpern aufgenommen wurden. Anderer-



seits war es aber auch denkbar, daß die wirksamen Stoffe bereits bei geringen chemischen Eingriffen ihre Eigenschaft verlieren und biologisch indifferent werden. Bezüglich der Thyreoidea ist mir nun schon in vorausgehenden Arbeiten der Nachweis gelungen, daß sich mit einigen im Handel erhältlichen Schilddrüsenpräparaten ganz ähnliche Wirkungen erzielen lassen, wie mit frischer Thyreoidea. Bei den betreffenden Substanzen handelte es sich nach den Angaben der Fabriken um getrocknete und entfettete Schilddrüsensubstanz. Weiterhin zeigte es sich, daß auch einem ziemlich weitgehenden Spaltprodukt der Schilddrüse, dem Jodothyrin, ganz analoge, wenn auch nicht völlig übereinstimmende Wirkung innewohnt. Dagegen war eine Reihe anderer käuflicher Schilddrüsenpräparate wirkungslos.

Schon vor mehreren Jahren habe ich daher, von diesen Gesichtspunkten ausgehend, damit begonnen, verschiedene innersekretorische Organe, insbesondere Schilddrüse und Thymus, in einzelne, biologisch wirksame und unwirksame Komponenten zu spalten. Bei Ausbruch des Krieges mußten die zahlreichen Versuche unterbrochen werden, so daß deren Resultate nicht mehr einwandfrei verwertet werden können. Einzelne im Jahre 1915 angesetzte Versuche konnten ebenfalls nicht in dem gewünschten Umfange durchgeführt und abgeschlossen werden. Erst 1916 gelang es, durch eine größere Anzahl von exakt durchgeführten Versuchen die gewonnenen Ergebnisse zum Teil sicherzustellen, zum Teil zu erweitern. Leider konnten dabei die Versuche mit Thymus nicht zu dem geplanten Abschluß gebracht werden, da merkwürdigerweise in diesem Sommer der Esculentalaich fast vollkommen ausfiel. Trotz vielfachen Absuchens der verschiedensten, mir aus früheren Jahren bekannten Laichplätze dieser Tiere in der näheren und weiteren Umgebung Münchens gelang es nicht, hinreichend Laich oder Larven aufzutreiben. Nur ein einziges Mal wurden mir etwa 40 auf dem Neurulastadium befindliche Embryonen gebracht. Auch Versuche, durch künstliche Befruchtung zu Material zu kommen, erwiesen sich als vergeblich, da ich weder unter den vielen, in Oberbayern eingefangenen Esculentafröschen, noch unter jenen, welche ich mir aus Westfalen schicken ließ, ein laichfähiges, reifes Pärchen antraf. Die Hoden der getöteten Männchen waren meist ziemlich klein und die Samenblasen völlig leer, auch wenn die Tiere längere Zeit nach Geschlechtern getrennt gehalten wurden. Bei den Weibchen waren die Eierstöcke zu mächtigen Eiballen angeschwollen; die einzelnen Eier waren klein, unreif, im übrigen aber ohne makroskopisch nachweisbare Veränderung. Tuben und Uteri waren in den meisten Fällen vollkommen leer. Nur einige Male waren die Eimassen bereits in die Tuben übergetreten. Die mit derartigen Eiern angestellten Befruchtungsversuche blieben aber durchgehends ohne Resultat. Dieser Befund bot sich Ende Mai, im Juni und Juli, also zu einer

Zeit, während der normalerweise in der hiesigen Gegend das Ablaichen der Sommerfrösche erfolgt. Auch später vorgenommene Untersuchungen brachten kein Ergebnis. Diese Beobachtungen, sowie eine mündliche Mitteilung von Herrn Geheimrat Professor Dr. R. Hertwig, daß auch seine Bemühungen, Esculentalaich zu bekommen, resultatlos geblieben seien, machen es wahrscheinlich, daß die durch das warme Frühjahr in ihrer Entwicklung anfangs günstig beeinflußten Eier durch den Witterungsumschlag der im Spätfrühjahr erfolgte, so geschädigt wurden, daß die Laichperiode größtenteils unterdrückt wurde. Infolge dieser Umstände müssen die Versuche, welche auf Grund der an Rana temporia und Bufo vulgaris erhaltenen Ergebnisse geplant und in ihrem chemischen Teil schon vorbereitet worden waren, auf die nächste Laichperiode verschoben werden.

Im ersten Abschnitt der vorliegenden Veröffentlichung werden die bei den wichtigsten Versuchen beobachteten biologischen Erscheinungen protokollartig beschrieben werden; im zweiten Teile sollen die gewonnenen Ergebnisse unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur zusammenfassend erörtert werden. Eine spätere Arbeit wird sich mit den Veränderungen befassen, welche sich histologisch und cytologisch an den Organen der Versuchstiere auffinden lassen.

Großen Dank schulde ich Fräulein cand. med. Kniebe, ohne deren Mithilfe mir die Ausführung der zahlreichen Versuche, die in der vorliegenden Arbeit ja nur zum Teil ausführlich veröffentlicht werden konnten, in diesem Umfange nicht möglich gewesen wäre.

II. Material und Methodik.

Da die genaueren Angaben der Übersichtlichkeit halber jeweils zu Beginn der einzelnen Versuche erfolgen, so sind hier nur die allgemeingültigen Punkte zusammengefaßt. Als Versuchstiere dienten Kaulquappen von Rana temporia und Bufo vulgaris aus der Umgebung Münchens. Die ersteren waren noch in Form von Laichballen ins Institut geschafft worden, wo sie dann — getrennt — in großen Wasserbecken ihrer Weiterentwicklung überlassen wurden. So war Gewißheit gegeben, daß zu einem Versuch nur gleich alte Abkömmlinge, und zwar desselben Elternpaares verwendet wurden. Selbstverständlich wurden für ein und denselben Versuch möglichst gleich große, gleich entwickelte und gleich kräftige Tiere ausgewählt. Dieses Heraussuchen ist notwendig, da sich auch unter den günstigsten Bedingungen die Larven eines Laichballens nicht gleichmäßig entwickeln; einige eilen in der Entwicklung weit voraus, andere dagegen werden schwächlich und bleiben mehr oder weniger stark zurück. Würde man daher die Tiere eines Laichballens unterschiedslos verwenden, so würde man dadurch beträchtliche Fehlerquellen einführen.

Selbstverständlich wurden die äußeren Bedingungen, welchen die einzelnen Abteilungen eines Versuches ausgesetzt waren, unter Berücksichtigung aller darüber veröffentlichten Erfahrungen tunlichst gleichartig gestaltet. Als Zuchtbehälter dienten, wie bei meinen früheren Versuchen, glasierte Tonschalen, die bei jedem Wasserwechsel peinlich gesäubert wurden. Das zum Wechsel benützte Wasser stand vorher mindestens 24 Stunden im gleichen Raum in großen Glasflachen, wodurch irgendwie bedeutende Temperaturschwankungen beim Erneuern vermieden wurden. Die Zuchtschalen standen nebeneinander in hellem diffusem Tageslicht; direkte Sonnenbestrahlung wurde vermieden. Durch Temperaturmessungen wurde des öfteren nach etwaigen Differenzen gesucht. Dieselben waren jedoch nur äußerst gering und konnten zudem durch Wechsel des Standortes der einzelnen Schalen völlig ausgeglichen werden. Auch handelt es sich bei den vorliegenden Versuchen meist um so große Unterschiede in Form und Entwicklung, daß ihre Entstehung durch derartig geringfügige Temperatureinflüsse als ausgeschlossen gelten kann.

Um Hungereinflüsse auszuschalten, wurden die Tiere sämtlicher Versuche durchschnittlich jeden zweiten Tag in gleichmäßiger Weise mit Piscidin gefüttert, das vorher in einer Reibschale mit etwas Wasser fein verrieben und sodann mit einem kleinen Löffel gleichmäßig verteilt wurde. Dieses Futtermittel wurde sehr gern gefressen. Die Tiere der Kontrollgruppen gediehen dabei vorzüglich. Ein Überschuß an Piscidin wurde tunlichst vermieden, da dadurch leicht das Wasser verdorben wird. Außer diesem Normalfutter bekamen dann die Tiere der einzelnen Versuchsgruppen noch ihre besonderen Extrakte u. dgl., deren Herstellung zweckmäßig erst bei den einzelnen Versuchen selbst geschildert wird.

Die Tiere hatten ferner noch die Möglichkeit, pflanzliche Nahrung zu sich zu nehmen, da in jeder Schale einige Büschel Quellmoos (Fontinalis) lagen. Ich habe früher meist Elodea und Hornkraut verwendet, ziehe jedoch nunmehr Quellmoos vor, da dasselbe weniger leicht von Pilzen und Protozoen besetzt wird und gegen tüchtiges Abwaschen weniger empfindlich ist. Außerdem ist es leicht in großen Mengen zu bekommen, weshalb es ohne besondere Kosten öfters erneuert werden kann.

Von Zeit zu Zeit wurden die Kaulquappen mittels Zirkel und Maßstab gemessen. In vielen Fällen wurden sie auch in natürlicher Größe photographiert und ihre Größe erst nach den Photographien bestimmt. Außerdem wurden zeitweise einzelne für den Entwicklungsstand der betreffenden Gruppe charakteristische Tiere, zur genauen Untersuchung mit Hilfe des binokularen Mikroskopes, in verschiedenen Flüssigkeiten fixiert. Sehr bewährt hat sich dabei ein Fixierungsgemisch aus Sublimat, Trichloressigsäure und Formol, das sowohl die äußere Form wie auch

die histologische Struktur sehr gut erhält. Die genaue Zusammensetzung der Flüssigkeit ist:

Gesättigte wässer. Sublimatlösung[1] . . .	25 Teile
Trichloressigsäure 5%	20 ,,
Formalin	5 ,,

Kleine Kaulquappen sind bereits nach 2—3 Stunden durchfixiert, größere Tiere bleiben 6—24 Stunden in der Flüssigkeit. Nachher werden sie nicht in Wasser übertragen, sondern direkt in 70 bis 80 proz. Alkohol, der zur Entfernung des Sublimats mit einigen Tropfen Jodtinktur versetzt wird. Zur Entfernung der Trichloressigsäure muß der Alkohol bei längerem Aufheben der Tiere 2—3 mal gewechselt werden.

III. Beschreibung der Versuche.

Versuch I.

Material: Rana-temporia-Kaulquappen, welche von einem am 19. III. 16 abgelegten und frisch in das Institut gebrachten Laichballen stammen. Der Laich wurde aus einer Kiesgrube in der Nähe Münchens geholt und dann in einem großen, mit Quellmoos versehenen Aquarium seiner Weiterentwicklung überlassen.

Beginn des Versuches: 31. III. 16. Alter der Tiere zu Versuchsbeginn also 13 Tage.

Durchschnittliche Größe der Larven: Gesamtlänge: 15,0 mm, Rumpflänge: 5,5 mm.

Entwicklungsstadium: Kleine Kaulquappen, deren äußere Kiemen seit etwa 3 Tagen überwachsen sind. Die Anlagen der hinteren Extremitäten sind noch nicht sichtbar.

Anzahl der Tiere: 90 Tiere werden zu je 15 auf 6 Gruppen verteilt.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle, gewöhnliches Futter.
,, b: Thyreoidea-Toluolextrakt (Präparat Nr. I)
,, c: ,, -Alkoholextrakt (Präparat Nr. II)
,, d: ,, -Acetonextrakt a (Präparat Nr. III)
,, e: ,, -Acetonextrakt b (Präparat Nr. IV)
,, f: entfettete Thyreoideatrockensubstanz (Präparat Nr. V).

Herstellung der Präparate: Eine größere Anzahl von Pferdeschilddrüsen wird sorgfältig von Fett und Bindegewebe befreit und in frischem unverändertem Zustand zu einem feinen Brei zermahlen. Das Zerquetschen erfolgt mittels eines von Latapie angegebenen Apparates (geliefert von Lautenschläger, Berlin, Katalog 100 Nr. 1897). Ausstrichpräparate des Organbreies zeigen, daß das Drüsenparenchym

[1] Zur Herstellung der Sublimatlösung löse ich 10 g Sublimat in 100 ccm einer 0,6 proz. Kochsalzlösung durch Kochen.



durch die Mahlscheiben des Apparates sehr weitgehend zerquetscht wird. Meist findet man bloß noch Zelltrümmer. Nur die Bindegewebsfasern der Drüse leisten der Zerquetschung stärkeren Widerstand. Der mäßig flüssige Brei wird sodann mittels eines Glasstabes, der an beiden Enden rechtwinklig nach aufwärts gebogen ist, in dünner Schicht auf große Glasplatten aufgestrichen und durch den Luftstrom eines Fönapparates rasch getrocknet. Bereits nach kurzer Zeit (etwa nach 2 Stunden) kann man die Substanz mit einem Spatel oder besser einem alten Mikrotommesser in Form von dünnen spröden Schuppen von den Scheiben abschaben. Dieselben werden dann noch auf weitere 24 Stunden in einen mit $CaCl_2$ beschickten Vakuumexsiccator gestellt. Die getrocknete Substanz besitzt noch ganz den charakteristischen Geruch des frischen Organs. Nach gutem Trocknen lassen sich dann die Organschuppen mit Leichtigkeit in einer großen Porzellanreibschale zu einem staubfeinen Pulver zermahlen. Arbeitet man mit größeren Mengen, so benutzt man dazu vorteilhafter eine sog. Farbenreibmühle und führt das Zermahlen erst nach 24stündiger Toluolextraktion aus[1]).

Das staubfein gemahlene, trockene Organpulver wird sorgfältig in eine entsprechende Extraktionshülle um ein in der Mitte befindliches Glasrohr gefüllt, das zahlreiche seitliche Löcher besitzt und nach oben in einen kleinen Trichter ausmündet. In denselben tropft die Extraktionsflüssigkeit. Durch diese von M. Kardos und Schiller angegebene Vorrichtung wird die Möglichkeit, daß einzelne Teile des Pulvers schlechter extrahiert werden, verringert. Um eine Erwärmung der Drüsensubstanz zu vermeiden, wird zur Extraktion ein von Wiechowski angegebener, sehr sinnreich konstruierter Apparat verwendet (vgl. Handb. der biochem. Arbeitsmethoden Bd. III, S. 293). Zuerst wird 48 Stunden lang mit Toluol extrahiert. Der Toluolextrakt ist dunkelbraun gefärbt und besitzt ziemlich starken Fleischgeruch. Er wird mehrmals heiß filtriert und über einer elektrischen Heizplatte langsam eingeengt. Beim Erkalten erstarrt er zu einem dunkelbraunen, zäh schmierigen Fettgemenge, welche als Präparat Nr. I für Gruppe b verwendet wird.

Unterdessen wird nach Ablaufenlassen des Toluols die Extraktion mit absolutem Äthylalkohol fortgesetzt. Dabei setzen sich schon nach kurzer Zeit an der Wand der Kochflasche schmierige, hellbraun gefärbte Substanzen ab. Nach 48stündiger Extraktion wird heiß filtriert, nachdem die an der Gefäßwand niedergeschlagenen Substanzen in den Extrakt abgeschüttelt worden waren. Beim Erkalten des heiß filtrierten Extraktes scheiden sich wiederum schmierig fettige Substanzen ab.

[1]) Neuerdings benutze ich ausschließlich eine von Czokor angegebene Lymphmühle, welche die Organstoffe in kurzer Zeit ohne Materialverlust und Lärm und ohne daß ein Zusatz von Toluol, Quarzsand oder dgl. nötig wäre, zu staubfeinem Pulver zermahlt.



Der Extrakt wird dann langsam eingeengt und zusammen mit dem letzterwähnten Niederschlag als **Präparat II** für Gruppe c verwendet.

Auf die Alkoholextraktion folgt noch eine 48stündige mit Äther, welche aber nur mehr ganz geringe Extraktmengen liefert. Das extrahierte, sehr leicht staubende, fahlbraune Organpulver wird getrocknet und als Präparat Nr. V für Gruppe f verwendet.

Schema I.

Getrocknete Schilddrüsensubstanz
mit Toluol im Wiech.-Apparat extrahiert und filtriert

Toluolextrakt (Präp. I) (Gruppe b) — Rückstand mit 96proz. Alkoh. im Wiech.-App. extrahiert und filtriert

Alkoholextrakt (Präp. II) (Gruppe c) — Rückstand im Wiech.-App. mit Äther extrahiert und filtriert

Ätherextrakt — Rückstand (Präp. V) (Gruppe f)

Schema II.

Getrocknete Schilddrüsensubstanz
mit Aceton bei Zimmertemperatur extrahiert und filtriert

Acetonextrakt a (Präp. III) (Gruppe d) — Rückstand mit kochendem Aceton extrahiert und filtriert

Acetonextrakt b (Präp. III) (Gruppe e) — Rückstand

Die Präparate III und IV werden in folgender Weise gewonnen: Zuerst wird wieder eine größere Menge von Pferdeschilddrüsen in der oben geschilderten Weise zerquetscht und getrocknet; sodann wird die gepulverte Organsubstanz auf einer Schüttelmaschine mit öfters erneuertem, reinem Aceton 12 Stunden lang bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die einzelnen hellgelb gefärbten Filtrate werden vereinigt und durch Verjagen des Acetons getrocknet. Es bleibt schließlich



eine hellbraun gefärbte, beinahe flüssige Fettmasse zurück (Acetonextrakt a = Präparat III).

Der abfiltrierte Organrückstand wird mit mehrmals gewechseltem wasserfreiem Aceton 24 Stunden lang auf dem Wasserbad ausgekocht. Die heiß gewonnenen Filtrate werden vereinigt und durch Verjagen des Acetons eingeengt. Der Rückstand ist dunkler gefärbt als bei dem vorhergehenden primären Acetonextrakt und besitzt höheren Schmelzpunkt. Er kommt als Acetonextrakt b (Präparat IV) für Gruppe e in Verwendung. (Vgl. auch die Schemata I und II.)

Der Alkoholextrakt (Präp. I) wurde wie folgt auf etwaigen Eiweißgehalt untersucht: Ein Teil des getrockneten Extraktes wird in sehr wenig Alkohol — unter mäßigem Erwärmen — gelöst, mit Wasser zu einer trüben Emulsion verdünnt und nach Ansäuern mit Essigsäure mit Petroläther ausgeschüttelt. Dabei klärte sich der trübe Extrakt zu einer leichtbräunlichen Flüssigkeit, während die Fettkörper in den sich gelb färbenden Äther übergingen. Reaktionen des wässerigen Anteils: Kochprobe nach Zusatz von Natriumsulfat und Ansäuern mit Essigsäure: schwache, aber deutliche Opalescenz. Ferrocyankaliumzusatz bei schwach saurer Reaktion: schwache Opalescenz, später geringer Niederschlag. Almènsches Reagens: schwache Opalescenz. Biuretreaktion: negativ. Ninhydrinreaktion: positiv. Der Alkoholextrakt enthält also Spuren von Eiweiß.

Die Verabreichung der einzelnen Extrakte erfolgt in der Weise, daß die zur Fütterung benützte, gereinigte Substanz in einigen Kubikzentimetern ihres Extraktionsmittels (also Toluol, Alkohol oder Aceton) gelöst wurde. In die so erhaltene, ziemlich konzentrierte Lösung wurde dann eine entsprechende Menge von getrocknetem und fein zermahlenem Muskelfleisch gebracht und das Ganze innig verrieben. Zuletzt wurde das Lösungsmittel sorgfältig verjagt. Von diesen in gut verschlossenen Wägegläschen im Dunkeln aufbewahrten Substanzen wurde bei jeder Fütterung ein etwa erbsengroßes Stück in eine Achatreibschale gebracht, mit 1 ccm 96proz. Alkohol zu einer feinen Emulsion verrieben und das Ganze schließlich mit etwas Wasser in die Schale der betreffenden Gruppe gespült. Auf diese Weise wurden die einzelnen Gruppen wöchentlich etwa ein- bis zweimal gefüttert. In den Zwischenzeiten bekamen aber sämtliche Gruppen normales Futter. Zur Vermeidung von Trugschlüssen wurde an besonderen Fütterungstagen auch das Futter der Kontrollgruppe mit 1 ccm 96proz. Alkohols verrieben. Beim Eingießen der Fettverreibungen in die Zuchtschalen trübt sich natürlich das Wasser und zwar am meisten bei Gruppe d (kalter Acetonextrakt) in milchig weißlicher Färbung, etwas schwächer und gelblicher bei Gruppe e (heißer Acetonextrakt). Die Tiere geraten dabei in lebhafte Bewegung, beruhigen sich aber bald und fressen dann sehr gierig das am Boden liegende Futter. Wenn die Flüssigkeit längere Zeit in den Schalen bleibt



(24 bis 48 Stunden), so schwimmen die Tiere meist dicht unter dem Wasserspiegel.

31. III. Erste Fütterung mit Extrakten.

1. IV. Wasserwechsel und erneute Extraktfütterung.

3. IV. Wasserwechsel. Nochmalige Extraktfütterung. In Schale ist ein Tier unter den Erscheinungen von Bauchwassersucht zugrunde gegangen. Zwischen den einzelnen Gruppen sind gewisse, jedoch noch schwer zu beschreibende Unterschiede vorhanden. Die durchschnittliche Körperlänge übertrifft bei Gruppe a und b jene von Gruppe c, d und e.

4. IV. Wasserwechsel. Fütterung sämtlicher Gruppen mit gewöhnlichem Futter. In Schale e ist eine Larve gestorben.

5. IV. Bei den Kaulquappen von Gruppe f (entfettete Trockensubstanz) macht sich eine deutliche Beschleunigung der Entwicklung geltend. Die Anlagen der Hinterbeine sind bei ihnen durchgehends größer als bei den Larven der übrigen Abteilungen. Verabreichung von gewöhnlichem Futter.

6. IV. Wasserwechsel. Die Thyreoideawirkung wird bei Gruppe f (entfettete Trockensubstanz) immer augenfälliger. Die Tiere sind lang und schmal, der Kopf bildet den breitesten Teil des Körpers, da der Leib an den Seiten etwas eingefallen ist und nach hinten spitz zuläuft, so daß die Umrißkontur der Tiere die Form eines Flaggenwimpels hat. Auf den Lippen sind die normalerweise vorhandenen zahlreichen Hornzähnchen verschwunden, die Epithelleisten auf Ober- und Unterlippe sind dagegen noch sichtbar. Ebenso sind die Papillen und die Hornkiefer noch erhalten. Die Larven von Gruppe a—e, die in ihrem Äußeren noch keine Unterschiede zeigen, haben dagegen typische Kaulquappenform; das Maul ist mit zahlreichen Hornhäkchen und Hornzähnchen bewaffnet, der Leib ist prall und rund, die Schwanzflossensäume sind breit und nicht gefältelt, während sie bei Gruppe f bereits etwas verschmälert sind. Beträchtliche Unterschiede sind bezüglich der Entwicklung der hinteren Extremitäten festzustellen. Bei Gruppe f haben die völlig pigmentlosen Stummel zuckerhutartige Form; sie stehen nach seitwärts und unten abduziert. Ihre Länge mißt 1,9 mm. Bei den übrigen Gruppen sind die hinteren Extremitäten erst als knopfartige Anlagen sichtbar, deren Länge — durchschnittlich 0,8 mm — beträchtlich hinter der bei Gruppe f festzustellenden zurückbleibt. Bei Gruppe c (Alkoholextrakt) ist die Extremitätenknospe etwas stärker pigmentiert. Bei den Larven dieser Gruppe sind auch die Hornhäkchen auf den Lippen etwas weniger regelmäßig ausgebildet.

In ihrer Gesamtgröße und Rumpflänge stehen die Larven von Gruppe f, wie Tabelle 1 zeigt, hinter der Kontrollgruppe kaum zurück. Am kleinsten sind die Kaulquappen von Gruppe c und besonders e.



Tabelle 1.

Datum 6. IV. 16.	Gruppe a: Kontrolle	Gruppe b: Toluol-extrakt	Gruppe c: Alkohol-extrakt	Gruppe d: Aceton-extrakt a	Gruppe e: Aceton-extrakt b	Gruppe f: Entfettete Trockensub.
Rumpflänge .	6,5	6,6	6,1	6,7	5,6	6,9
Schwanzlänge .	12,5	11,6	11,1	10,9	10,6	12,1
Gesamtlänge .	19,0	18,2	17,2	17,6	16,2	18,0

Zur weiteren Untersuchung wird von jeder Gruppe je ein charakteristisches Tier in Bouin fixiert. Nach Abtragen der Bauchdecken ergibt sich, daß in der Ausbildung der Abdominalorgane zwischen den Tieren von Gruppe a, b, c, d, und e äußerlich fast vollkommene Übereinstimmung besteht. Den größten Platz in der Bauchhöhle beansprucht das zu einer flachen Spirale aufgerollte Darmrohr. Nur bei Gruppe c ist das Lumen des Rohres etwas enger. Die Leber ist noch klein, das Pankreas dagegen verhältnismäßig umfangreich. Die Lungenanlagen sind bei Gruppe a, b und d leicht gedehnt; sie reichen bis in das untere Drittel der Bauchhöhlenlänge. Bei Gruppe c und e sind die Lungensäcke noch nicht entfaltet und infolgedessen klein und unscheinbar, besonders bei Gruppe e.

Wesentliche Unterschiede gegenüber diesen Befunden bestehen bei Gruppe f. Hier fällt vor allem der geringere Umfang der Darmspirale auf; die Zahl der Windungen ist bei den Tieren dieser Gruppe vermindert. Außerdem ist das Darmrohr stärker pigmentiert. Die Leber ist erheblich größer, das Pankreas dagegen kleiner als bei den übrigen Gruppen. Sehr klein sind die Lungenanlagen.

Die bei der mikroskopischen Untersuchung erhaltenen Resultate werden im histologischen Teile der Arbeit zusammengestellt.

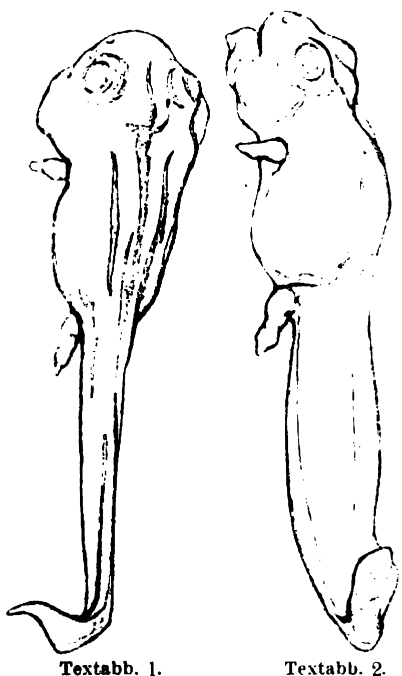
7. IV. Neue Extraktfütterung sämtlicher Gruppen mit Ausnahme von Gruppe f, welche von jetzt ab nur mehr gewöhnliches Futter erhält. Der Grund hierfür ist die Absicht, eine allzu starke Intoxikation der Tiere, welche bereits erhebliche Thyreoideawirkungen aufweisen, zu vermeiden.

8. IV. Wasserwechsel. Die Quappen von Gruppe f sind sehr weit entwickelt; ihre Körpergröße beginnt abzunehmen. Die vordere Kopfhälfte ist stark verbreitert, die Augen sind weit nach vorne gerückt. Die Flossensäume sind beträchtlich verschmälert, bei einer Reihe von Tieren zeigen sich bereits auch Einschmelzungen an den Schwanzspitzen. Die Pigmentierung ist sehr dunkel. Die Tiere schwimmen im übrigen noch lebhaft umher und fressen auch noch von dem vorgeworfenen Futter. Unter den anderen Gruppen sind die Larven von Abteilung e noch immer am kleinsten. An erster Stelle stehen die Gruppen a (Ko) und b (Toluolextr.). Hinsichtlich ihrer Entwicklung ist zwischen Gruppe a—e noch

kein auffallender Unterschied zu beobachten. Ein Tier von Gruppe f wird fixiert.

9. IV. Bei einem Tier von Gruppe f sind beide Vorderbeine durchgebrochen. Dieselben sind allerdings noch kurz und verhältnismäßig unentwickelt. Das Aussehen der Tiere ähnelt jenem von stark beschleunigten Jotodhyrinlarven, jedoch sind besonders die hinteren Extremitäten länger und differenzierter — man kann schon äußerlich deutlich zwischen Oberschenkel, Unterschenkel und Fußplatte mit Zehenanlagen unterscheiden — als sie bei jenen für gewöhnlich zu werden pflegen.

10. IV. Bei der Mehrzahl der Tiere von Gruppe f ist eine vordere Extremität durchgebrochen, bei dreien der Gruppe beide. Für das Aussehen der Extremitäten gilt das unter dem 9. IV. Gesagte (vgl. die Textabbildungen 1 und 2, welche ein derartiges metamorphosiertes Tier in Rücken- und Seitenansicht zeigen). Die durchschnittliche Länge der Hinterbeine beträgt 3, 9 mm gegenüber 1, 6 mm bei den normalen Kontrolllarven. Die Gesamtgröße der Tiere ist sehr erheblich vermindert, nicht nur infolge der starken Reduktionserscheinungen am Schwanze, die auch an der Chorda und den axialen Muskelsträngen zutage treten, sondern auch infolge der erheblichen Verkleinerung des Rumpfes. Die Pigmentierung der Hautdecke ist noch dunkler geworden, wodurch die auch bei normaler Metamorphose auftretende streifige Pigmentanordnung nur undeutlich hervortritt. Dagegen ist die Kopfform ganz froschähnlich; besonders ist der nasale Teil des Schädels stark verkürzt. Das Maul ist breit gespalten und entbehrt der Hornzähnchen, der Lippen und Papillen. Der Unterkieferknorpel verläuft in bogenartig geschwungener, in der Mitte mäßig nach unten ausgebogener Linie. Der ganze Unterkiefer steht etwas über den Oberkiefer vor. In Gruppe a—e zeigen die Tiere dagegen vollkommen typische Kaulquappenformen. Zur weiteren Untersuchung wird je eine Larve von Gruppe a und f fixiert. Bei der normalen Kaulquappe ist die Dünndarmspirale seit dem am 6. IV. geschilderten Stadium noch umfangreicher geworden; sie bedeckt jetzt, von der Ventralseite her gesehen, alle übrigen Baucheingeweide. Bei dem Thyreoideatier (vgl. Abb. 20) ist die Darmspirale fast völlig reduziert, die Magenblase dagegen gut ausgebildet. Die Leber ist sehr klein



Textabb. 1. Textabb. 2.

Tabelle

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe b: Toluolextrakt			Gruppe c: Alkoholextrakt		
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge
21,2	7,7	13,5	22,2	7,6	14,6	19,5	6,4	13,1
23,1	8,0	15,1	23,5	7,7	15,8	20,7	7,1	13,6
24,6	7,8	16,8	23,5	7,9	15,6	20,9	7,0	13,9
26,5	8,6	17,9	23,6	8,4	15,2	21,0	7,0	14,0
28,4	8,9	19,5	23,9	9,1	14,8	21,2	7,3	13,9
28,5	9,2	19,3	24,4	8,2	16,2	21,2	7,5	13,7
28,7	9,2	18,5	24,8	8,7	16,1	21,7	7,0	14,7
28,7	9,6	19,1	26,1	9,2	16,9	22,1	7,1	15,0
28,8	9,6	18,2	26,5	8,6	17,9	22,9	7,5	15,4
29,6	10,1	19,5	27,2	9,6	17,6	22,9	7,5	15,4
26,8	8,9	17,7	24,6	8,5	16,1	21,4	7,1	14,3

und ganz dunkel pigmentiert, die Gallenblase stark gefüllt. Das Pankreas ist beim abgebildeten Tiere völlig in die Tiefe verlagert, bei anderen ist von ventral und von der Seite her nur mehr ein kleines dunkelgefärbtes Stückchen zu sehen, während es sich bei dem Normaltier seit 6. IV. noch weiter vergrößert hat. Die Lungenanlagen sind bei dem Thyreoideatier noch sehr klein und unentwickelt.

11. IV. Wasserwechsel.

13. IV. Extraktfütterung.

14. IV. Wasserwechsel. In Gruppe f sind wiederum bei zwei Tieren beide Vorderbeine durchgebrochen.

15. IV. Eine Larve von Gruppe f, bei der am Morgen die vorderen Extremitäten durchgebrochen sind, wird fixiert.

16. IV. Durchbruch der Vorderbeine bei einem weiteren Tier der Gruppe f. Sämtliche Tiere werden photographiert und nach den Photographien gemessen. Die Resultate sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Danach nehmen die Kontrollarven sowohl in ihrer Gesamtgröße wie ihrer Rumpflänge die erste Stelle ein. Nur wenig kleiner sind die Tiere von Gruppe d (kalter Acetonextrakt), welcher wiederum, besonders bezüglich der Rumpfgröße, Gruppe c (Toluolextrakt) sehr nahesteht. Wesentlich stärkere Beeinflussung der Größe zeigen Gruppe c (Alkoholextrakt) und e (heißer Acetonextrakt), deren Durchschnittsmaß um 5 bzw. 6 mm hinter jenem der Kontrollgruppe zurückbleibt. Auch die Körperlänge ist geringer. Am kleinsten sind die Tiere der Gruppe f (entfettete Trockensubstanz). Vergleicht man nun diese Maße mit jenen von Tabelle 1, so erhält man für das Wachstum vom 6. IV. bis 16. IV. für die einzelnen Gruppen folgende in Tabelle 3 verzeichneten Werte:

2.

Gruppe d: Acetonextrakt a			Gruppe e: Acetonextrakt b			Gruppe f: Entfettete Trockensub.		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
23,4	7,5	15,9	19,2	6,2	13,0	10,7	5,4	5,3
24,0	8,0	16,0	19,8	6,5	13,3	12,0	5,8	6,2
24,4	8,4	16,0	20,2	6,4	13,8	12,6	5,5	7,1
25,1	8,6	16,5	20,2	6,6	13,6	14,5	5,7	8,8
25,3	8,6	16,7	20,9	7,0	13,9	15,5	5,5	10,0
25,4	8,7	16,7	21,0	7,0	14,0	16,0	6,0	10,0
25,5	9,1	16,4	21,5	7,8	13,7			
25,8	8,6	17,2	21,6	7,4	14,2			
25,8	8,9	16,9	23,2	7,5	15,7			
26,2	9,0	17,2						
29,1	9,5	19,6						
25,4	8,6	16,8	20,8	6,9	13,9	13,5	5,6	7,9

Tabelle 3.
Wachstum vom 6. IV. bis 16. IV. 16.

	Gruppe a	Gruppe b	Gruppe c	Gruppe d	Gruppe e	Gruppe f
Rumpflänge .	+ 2,4	+ 1,9	+ 1,0	+ 1,9	+ 1,3	— 1,3
Gesamtlänge .	+ 7,8	+ 6,4	+ 4,2	+ 7,8	+ 4,6	— 4,5

Die Größenzunahme stimmt also bei Gruppe a und d im großen ganzen überein, doch verteilt sie sich etwas verschieden auf das Rumpf- und Schwanzwachstum, insofern bei Gruppe a der Rumpf stärker gewachsen ist als bei Gruppe d. Etwas geringer ist die Größenzunahme bei Gruppe b; viel geringer ist sie aber bei Gruppe e und c. Eine beträchtliche Größenabnahme zeigt sich bei Gruppe f, und zwar ist dieselbe nicht nur in der Reduktion des Schwanzes begründet; die Messungen beweisen vielmehr, daß auch die Rumpfmaße deutlich zurückgegangen sind.

Was nun den Stand der Entwicklung anbelangt, so besitzen die Kontrolltiere typische Kaulquappenform. Die hinteren Extremitäten sind erst kleine, etwas längsgestreckte und schwach pigmentierte Höcker. Übereinstimmend damit sind die bei den Gruppen b (Toluolextrakt) und d (Acetonextrakt) zu erhebenden Befunde. Bei Gruppe c (Alkoholextrakt) kommt bereits die Andeutung einer Gliederung in Oberschenkel, Unterschenkel und Fußplatte zum Vorschein, immerhin sind aber auch hier die Anlagen noch recht klein. Bei Gruppe e (heißer Acetonextrakt) dagegen, welche hinsichtlich der Gesamtgröße in obigen Tabellen der Gruppe c so nahesteht, sind die Extremitätenhöcker sogar noch kleiner und weniger differenziert als bei der Kontrollgruppe.

Tabelle

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe b: Toluolextrakt			Gruppe c: Alkoholextrakt		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
31,0	10,9	20,1	28,9	9,4	19,5	21,6	8,0	13,6
33,6	11,1	22,5	29,0	9,3	19,7	23,4	7,5	15,9
35,2	12,0	23,2	30,0	9,9	21,1	23,8	8,0	15,8
36,2	11,8	24,4	30,1	10,6	19,5	23,9	8,1	15,8
36,6	11,4	25,2	30,4	11,1	19,3	24,1	8,4	15,7
37,4	11,9	25,5	30,5	10,5	20,0	24,5	8,4	16,1
37,5	11,4	26,1	30,7	9,9	20,8	24,8	8,6	16,2
38,5	12,7	25,8	31,1	11,1	20,0	24,9	8,5	16,4
38,5	12,8	25,7	32,9	10,9	22,0	25,6	9,0	16,6
			34,4	11,4	22,0			
			35,8	11,8	24,0			
36,0	11,7	24,3	31,2	10,5	20,7	24,0	8,3	15,7

Weitaus der stärkste Unterschied zeigt sich jedoch bei Gruppe f. Die bereits am 10. IV. geschilderten Erscheinungen haben sich noch weiter verstärkt. Die Vorderbeine sind nunmehr fast bei allen Tieren durchgebrochen; die Extremitäten sind noch klein, aber verhältnismäßig gut differenziert. Die Rückbildungserscheinungen am Schwanze haben zugenommen (vgl. auch Abb. 1—6 auf Tafel I; die Unterschiede in der Ausbildung der Extremitätenanlagen sind auf den Photographien, die in natürlicher Größe hergestellt sind, bei der Kleinheit des Objektes leider nicht zu erkennen).

Am 17. IV. werden die Tiere von Gruppe f in eine flache Schale gebracht, deren Boden mit gut ausgewaschenem Sand bedeckt ist. Der Wasserstand mißt an der tiefsten Stelle etwa 1 cm, dazwischen aber ragt der Sandboden vielerorts über den Wasserspiegel empor. Auf der Wasserfläche schwimmen kleine Riccia- und Azollablättchen. Das Wasser aber wird aus einem schon lange angepflanzten Aquarium genommen. Von Zeit zu Zeit wird die Schale durchlüftet. Auf diese Weise wird versucht, die überstürzt entwickelten Tiere unter möglichst günstige, äußere Lebensbedingungen zu stellen. Jeden zweiten Tag werden die Larven überdies mittels Pipette auf 1—2 Stunden in eine Nährlösung gebracht, welche in der Weise bereitet wird, daß etwas getrocknetes Muskelfleisch mit Wasser zu einer trüben feinen Suspension verrieben wird. Die spätere mikroskopische Untersuchung ergab dann in der Tat, daß die Tiere, die ja bereits völlig zahnlos sind, auf diese Weise Nahrungsbestandteile verschlucken können.

19. IV. Extraktfütterung.

20. IV. Wasserwechsel.

26. IV. Die Entwicklungsbeschleunigung der Tiere von Gruppe c

4.

Gruppe d: Acetonextrakt a			Gruppe e: Acetonextrakt b			Gruppe f: Entfettete Trockensub.		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
28,4	9,8	18,6	25,0	8,0	17,0	10,2	5,6	4,6
30,0	9,9	20,1	25,9	9,1	16,8	11,9	5,2	6,7
30,0	10,0	20 0	27,2	9,6	17,6			
30,5	10,0	20,5	28,0	8,9	19,1			
30,7	10,7	20,0	28,3	9,0	19,3			
31,1	9,8	21,3	29,2	9,7	19,5			
31,4	10,0	21,4	29,4	10,4	19,0			
31,5	10,0	21,5	32,5	10,5	22,0			
32,6	10,5	22,1	32,9	10,1	22,8			
33,9	11,3	22,6						
35,0	11,4	23,6						
31,4	10,3	20,1	28,7	9,5	19,2	11,0	5,4	5,6

wird immer deutlicher. Gleichzeitig bleiben die Larven aber auch im Wachstum immer beträchtlicher zurück.

28. IV. Extraktfütterung.

29. IV. Wasserwechsel.

1. V. Extraktfütterung. — Von den fünf noch lebenden Tieren der Gruppe f sind drei recht schwächlich, sie werden daher fixiert. Bei zweien der Tiere sind seit 14. IV. beide Vorderbeine durchgebrochen, bei dem dritten ist nur eines zu sehen. Die Rumpflänge der Tiere schwankt zwischen 5,0 und 5,4 mm, die Gesamtlänge zwischen 8,1 und 9,9 mm. Der Leib der Tiere ist ganz eingezogen; am Schwanze finden sich starke Reduktionsvorgänge. Der Kopf ist sehr froschähnlich, das Maul ist breit gespalten, ohne Lippen, Papillen und Hornzähnchen, und kann nicht geschlossen werden. Nach rückwärts vom Unterkiefer sieht man deutlich die kleine gutausgebildete Zunge. Die vorderen Extremitäten sind kurz, zeigen aber gute Gliederung in Oberarm, Unterarm und Finger; ebenso sind die Hinterbeine verhältnismäßig gut differenziert. Die anderen beiden noch lebenden Tiere gleichen im Äußeren den eben beschriebenen; sie sind noch recht lebhaft und werden daher noch nicht fixiert. Der Dünndarm ist bei den fixierten Tieren sehr stark reduziert. Die Magenblase ist deutlich abgegrenzt, die Leber klein, grünlichschwarz pigmentiert. Auch das Pankreas ist sehr klein und ganz in die Tiefe verlagert. Die Lungenanlagen sind nicht entfaltet.

Am 2. V. werden die Tiere sämtlicher Gruppen wieder photographiert. Die aus den Kopien gewonnenen Maße sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Die Reihenfolge bezüglich der Gesamtgröße ist bei Gruppe a, d und b demnach gleich geblieben. Dagegen hat Gruppe e nunmehr Gruppe c

überflügelt. Die Größe der Tiere von Gruppe f ist noch weiter gesunken. Über die Wachstumsbeträge von 16. IV. bis 2. V. gibt folgende Tabelle Aufschluß.

Tabelle 5.

	Gruppe a	Gruppe b	Gruppe c	Gruppe d	Gruppe e	Gruppe f
Rumpflänge . .	+ 2,8	+ 2,0	+ 1,2	+ 1,7	+ 2,6	— 0,2
Gesamtlänge .	+ 9,2	+ 6,6	+ 2,6	+ 6,0	+ 7,9	— 2,5

Die Kaulquappen der Kontrollgruppe sind also am stärksten gewachsen. Nach ihnen weisen die Larven in Gruppe e (heißer Acetonextrakt) das kräftigste Wachstum auf. Dann folgen ohne starken gegenseitigen Unterschied die Gruppen b (Toluolextrakt) und d (kalter Acetonextrakt). Sehr gering ist die Größenzunahme bei Gruppe c (Alkoholextrakt). Das weitere Zurückgehen der Maße bei Gruppe f (entfettete Trockensubstanz) beschränkt sich hauptsächlich auf ein Kürzerwerden des Schwanzes infolge der Reduktionsvorgänge.

Die Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen treten nunmehr auch in der äußeren Form der Tiere sehr augenfällig hervor (vgl. Abb. 7—12, Tafel XIV). Für Gruppe f gilt das unter dem 1. V. Gesagte. Die allgemeine äußere Form der Larven in Gruppe a, b, d, und e entspricht dem vollentwickelten Kaulquappentypus. Der Leib ist voll und rundlich, zwischen Kopf und Rumpf besteht keinerlei Einziehung der Kontur, die dunkle Pigmentierung ist diffus über den ganzen Rücken verteilt, ohne besondere Streifung zu zeigen. Die Lippen, die Papillen, Hornzähnchen und Hornkiefer sind sehr gut ausgebildet. Anders bei Gruppe c. Hier macht sich bereits eine deutliche Umformung des Kopfes geltend. Der nasale Teil des Schädels verkürzt sich, die obere Begrenzung der Augenhöhle springt stärker vor. Die Mundöffnung, die bei Kaulquappen gewöhnlich ein ziemliches Stück hinter dem vorderen Kopfende rein ventral gelegen ist, rückt vor an die Spitze des Kopfes. Die Unterlippe und besonders die Oberlippe ist verschmälert, jedoch sind die Papillen noch deutlich zu sehen. Die auf den Epithelleisten der Lippen sitzenden Hornzähnchen sind bis auf geringe Reste verschwunden, die Epithelleisten selbst sind dagegen noch sichtbar. Die Hornleiste des Oberkiefers ist stark zurückgebildet, die des U-förmig ausgebogenen Unterkiefers dagegen noch gut erhalten. Des weiteren wird zwischen Kopf und Leib eine Einziehung der Seitenkontur sichtbar. Die Schwanzflossensäume verschmälern sich. Am auffallendsten aber tritt die streifige Pigmentierung des Rückens hervor, die den Tieren gegenüber den anderen Gruppen so froschähnliches Aussehen verleiht.

Beträchtliche Differenzen bestehen auch im Entwicklungsgrade der Hinterbeine. Am weitesten ist ihre Differenzierung — abgesehen von

Gruppe f — bei Gruppe c fortgeschritten. Absolut genommen länger, in der Entwicklung jedoch weiter zurück, sind die Extremitäten bei Gruppe a und b. Viel kleiner und unentwickelter sind sie bei Gruppe d, am kleinsten und zurückgebliebensten aber bei Gruppe e. Die Anlagen sind hier zwar in Oberschenkel, Unterschenkel und Fußplatte gegliedert, die Zehenanlagen sind jedoch äußerlich noch nicht sichtbar; bei Gruppe d sind sie dagegen schon gut festzustellen, während sie bei Gruppe a, b und c schon deutlich gegliedert sind. Die Differenzen in der Größe werden durch Tabelle 6 belegt, in welcher die durchschnittlichen Gesamtlängen der Hinterbeine auf Grund mehrfacher Messungen eingetragen sind.

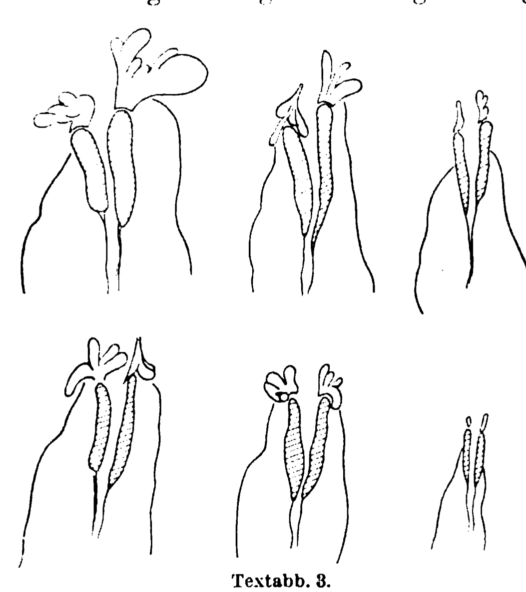
Tabelle 6.
Durchschnittliche Gesamtlänge eines Hinterbeines in Millimetern.

Datum	Gruppe a	Gruppe b	Gruppe c	Gruppe d	Gruppe e
4. V.	5,0	4,0	3,8	2,5	1,2

Die Untersuchung der Bauchorgane mehrerer fixierter Tiere mit dem binokularen Mikroskop ergibt folgende Verhältnisse: Die Darmspirale ist bei den Larven der Gruppen a, b und e, wie schon das Äußere der Larven erwarten ließ, sehr gut entwickelt. Relativ am umfangreichsten ist das Darmkonvolut bei Gruppe e (heißer Acetonextrakt), am kürzesten und dünnsten bei Gruppe c (Alkoholextrakt). Bei ersterer zeigt die Darmserosa weder Streifung noch Pigmentierung, bei letzterer dagegen deutliche Pigmentierung, aber keine Streifung. Bei Gruppe d besteht ganz leichte Pigmentierung. Die Magenblase ist im Gegensatz zu dem am 1. V. geschilderten Verhalten bei den Tieren von Gruppe f noch bei keiner Larve durch stärkere Dehnung vom übrigen Darm besonders abgegrenzt. Die Leber ist bei Gruppe a, b und d mittelgroß, ohne Pigmentierung; bei Gruppe c ist sie, unter Berücksichtigung der geringeren Gesamtgröße des Tieres, relativ gleichgroß, jedoch deutlich pigmentiert; am kleinsten, aber ohne Pigmenteinlagerungen ist sie bei Gruppe e. Das Pankreas ist bei Gruppe a, d und besonders bei e sehr groß; etwas kleiner ist es bei Gruppe b und c. Die Lungenanlage ist bei Gruppe d noch vollkommen kompakt, aber ziemlich lang. Bei Gruppe c ist sie kürzer, aber leicht gedehnt. Stärker entfaltet ist sie bei Gruppe a, b und e. Vergleicht man die Länge der Lungenanlage mit jener der Bauchhöhle, so ist sie bei den fixierten Tieren der Gruppen a und d gleich der Hälfte, bei Gruppe b gleich einem Drittel, bei Gruppe c gleich einem Viertel und bei Gruppe e gleich drei Vierteilen der Bauchhöhlenlänge. Dabei ist aber zu beobachten, daß rechte und linke Lungenanlage bei ein und demselben Tier in der Größe oft differieren, so daß der Größenmessung für die Bestimmung des Ausbildungsgrades der Atmungsorgane wenig Bedeutung zuzukommen scheint.



Die äußere Beschaffenheit der Geschlechtsdrüsen ist den in Textabbildung 3 bei gleicher Vergrößerung wiedergegebenen Umrißzeichnungen zu entnehmen. Die genauen Maße sind in der beifolgenden Tabelle eingetragen.



Textabb. 3.

Bei keinem der Tiere lassen die Geschlechtsdrüsen ihrer Form nach eine sexuelle Differenzierung erkennen. Dagegen bestehen zum Teil beträchtliche Größenunterschiede. Am weitesten ist die Entwicklung äußerlich bei Gruppe a (Kontrolle) vorgeschritten. Die Drüsen sind hier sichtlich am umfangreichsten. Bei Gruppe b, d und e sind die Gonaden zwar zum Teil länger als bei dem Kontrolltier, dafür aber in jedem Falle auch bedeutend schmäler. Am kleinsten sind die Geschlechtsdrüsen bei Gruppe f (entfettete Trockensubstanz); dabei muß aber in Rechnung gezogen werden, daß die Rumpflänge dieser Tiere ebenfalls ganz bedeutend hinter jener der übrigen Gruppen zurückbleibt. Nach Gruppe f besitzt Gruppe c (Alkoholextrakt) die kleinsten Gonaden. Unter Gruppe b (Toluolextrakt), d (kalter Acetonextrakt) und e (heißer Acetonextrakt), bei welchen die äußere Form der Drüsen sehr übereinstimmt, sind die Anlagen bei der Larve der Gruppe b am größten. Vergleicht man damit die Rumpfgrößen der einzelnen Tiere, so möchte es scheinen, als bestünden zwischen diesen und der Größe der Geschlechtsdrüsen Beziehungen, insofern letztere um so größer sind, je länger der Rumpf ist. Spätere Messungen werden jedoch zeigen, daß dies nicht

Tabelle 7.
(Maße der Geschlechtsdrüsen bei 28facher Vergrößerung.)

Gruppe	Datum der Fixierung	Rechte Gonade		Linke Gonade		Rumpflänge
		Länge	Breite	Länge	Breite	
a	2. V.	26,5	6,0	29,5	6,0	11,5
b	2. V.	28,0	4,8	35,5	3,6	10,7
c	2. V.	20,0	2,5	26,5	2,4	7,8
d	2. V.	21,7	3,0	28,0	3,3	10,4
e	2. V.	26,5	4,0	26,0	3,0	10,2
f	1. V.	14,6	1,7	14,5	1,7	5,2



der Fall ist. Auch zwischen allgemeiner Entwicklung und Ausbildung der Gonaden lassen sich im vorliegenden Fall keine Korrelationen aufstellen. So stehen z. B. die Tiere von Gruppe c hinsichtlich Pigmentierung, Kopfform, Extremitätenentwicklung usw. dem Froschtypus näher als Gruppe a, und doch sind die Drüsen äußerlich nicht weiter entwickelt als bei den retinierten Tieren der Gruppen d und e. Möglicherweise gibt die mikroskopische Untersuchung genaueren Einblick.

6. V. Extraktfütterung. — In Schale f ist ein Tier tot; bei ihm ist nur eine vordere Extremität durchgebrochen; das letzte noch überlebende Tier der Gruppe wird fixiert. Seine Vorderbeine sind seit 16. IV. durch gebrochen; der Schwanz ist stark eingerollt und fast völlig ohne Flossensäume. Das Maul ist sehr breit gespalten, der Unterkiefer stark U-förmig nach abwärts gebogen. Der Darm ist sehr stark reduziert, die Magenblase ausgebaucht und deutlich abgegrenzt. Die Leber ist sehr klein und ganz dunkel pigmentiert, während die Gallenblase sehr stark gedehnt und mit grüner Galle vollgefüllt ist. Das Pankreas ist klein und ganz in die Tiefe verlagert.

7. V. Wasserwechsel.

11. V. In Gruppe a sind bei einer Kaulquappe beide Vorderbeine durchgebrochen.

12. V. Desgleichen.

13. V. Ebenso. — Die drei metamorphosierten Tiere kommen in ein kleines, mit Tradescantia bepflanztes Aquarium. Als Futter dienen Blattläuse. — Extraktfütterung der übrigen Gruppen.

14. V. Wasserwechsel.

15. V. In Gruppe a und b hat je ein Tier metamorphosiert. Äußerlich besteht zwischen beiden kein besonderer Unterschied. Die Extremitäten stehend in Sprungstellung; sie sind gut differenziert und gleich groß. Die Pigmentierung stimmt bei beiden Tieren überein. Zum Vergleich mit diesen wird noch eine Larve von Gruppe c und eine von Gruppe e fixiert. Die erstere ist, was Schädelform und Pigmentierung betrifft, sehr froschähnlich, besitzt aber noch Ober- und Unterlippe und Hornkiefer. Die Kaulquappe von Gruppe e weist dagegen noch reinen Kaulquappentypus auf. Die Länge eines ausgestreckten Hinterbeines beträgt bei den Tieren von Gruppe a und b 13 mm, bei Gruppe c 4 mm, bei Gruppe e nur 2,2 mm. Dem entspricht auch der Grad ihrer Differenzierung. Bei Gruppe c macht sich übrigens schon die später noch genauer zu besprechende Krallenstellung des Fußes bemerkbar.

16. V. In Gruppe b sind bei einem weiteren Tier die Vorderbeine durchgebrochen. Aussehen des Tieres normal.

18. V. Desgleichen. — Extraktfütterung.

19. V. Wasserwechsel. — Je ein Tier von Gruppe a und d hat meta-



morphosiert. Sämtliche übrigen Kaulquappen werden photographiert und gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 und 9 zusammengestellt.

An erster Stelle steht danach wiederum die Kontrollgruppe, sowohl hinsichtlich der durchschnittlichen Gesamt- wie Rumpflänge. Auf sie folgen die Gruppen d und e; sodann in kurzem Abstand Gruppe b. Ziemlich viel kleiner sind die Tiere von Gruppe c, bei welchen besonders die Rumpflänge beträchtlich zurückgeblieben ist. Etwas verschieden davon verhält sich das Wachstum, das während der letzten 14 Tage besonders auch hinsichtlich der Rumpfgröße in Gruppe e am lebhaftesten war. In Gruppe a und b hat es dagegen stark nachgelassen, so daß es hier diesmal sogar von Gruppe c etwas übertroffen wird.

21. V. Gruppe b: 1 weiteres Tier metamorphosiert,

22. V. In Gruppe a desgleichen.

25. V. Extraktfütterung.

26. V. Wasserwechsel. In Gruppe b sind wiederum bei einem Tier beide Vorderbeine durchgebrochen. In Gruppe c sind zwei Larven sehr matt. Sie werden fixiert.

27. V. Gruppe b: 1 Tier metamorphosiert.

3. VI. Metamorphose je eines Tieres von Gruppe a und d.

Tabelle 8.

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe b: Toluol-Extrakt			Gruppe c: Alkohol-Extrakt			Gruppe d: Aceton-Extrakt a			Gruppe e: Aceton-Extrakt b		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
36,4	11,2	25,2	30,2	10,2	20,0	25,3	7,9	17,4	31,0	10,5	21,3	30,9	10,4	20,5
37,6	12,8	24,8	31,2	12,0	19,2	26,0	8,6	17,4	32,5	10,9	21,6	33,5	10,6	22,9
38,0	11,7	26,3	32,4	11,5	20,9	26,1	8,0	18,1	33,0	11,6	21,4	33,6	12,2	21,4
38,1	12,5	25,6	32,6	11,7	20,9	26,2	8,2	18,0	33,1	10,4	22,7	34,5	11,9	22,6
40,2	12,6	27,6	33,2	10,6	22,6	27,8	9,8	18,0	36,0	11,3	24,7	34,8	11,4	23,4
			33,8	10,0	22,8	28,2	8,7	19,5	36,0	11,5	24,5	36,1	12,4	23,7
			34,9	12,9	22,0	28,9	9,6	19,3	36,2	12,2	24,0	39,0	13,0	26,0
			37,4	12,5	24,9	29,9	10,0	19,9	36,5	11,7	24,8			
									37,5	12,0	25,5			
									38,6	12,0	26,6			
38,1	12,2	25,9	33,2	11,5	21,7	27,3	8,8	18,5	35,1	11,4	23,7	34,6	11,7	22,9

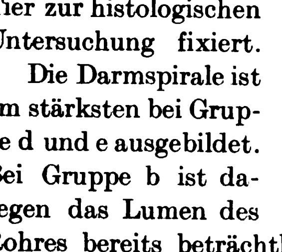
Tabelle 9.

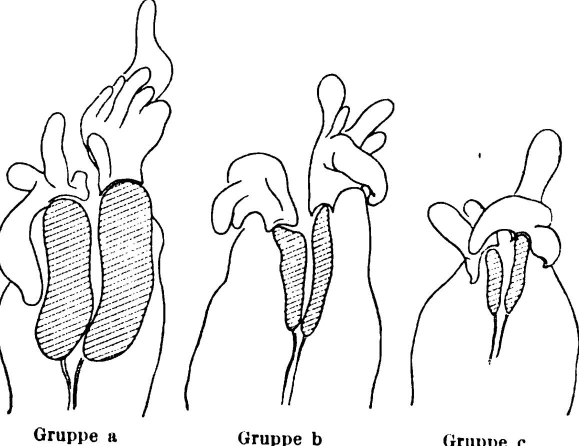
Wachstum vom 2. V. bis 19. V.

	Gruppe a	Gruppe b	Gruppe c	Gruppe d	Gruppe e
Rumpflänge . .	+ 0,5	+ 1,0	+ 0,5	+ 1,1	+ 2,2
Gesamtlänge .	+ 2,1	+ 2,0	+ 3,3	+ 3,7	+ 5,9

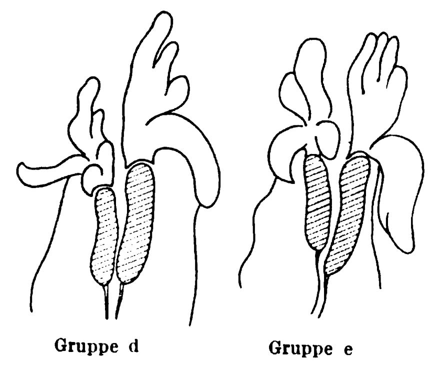


Am 5. VI. wird von Gruppe a die letzte Kaulquappe, welche in der Entwicklung also in dieser Gruppe am weitesten zurückgeblieben ist, fixiert; ihre Gesamtlänge beträgt 38,7 mm, ihre Rumpflänge 12,2 mm. Außerdem wird noch aus jeder der übrigen Gruppen ein für deren Entwicklungsstand typisches Tier zur histologischen Untersuchung fixiert.





Die Darmspirale ist am stärksten bei Gruppe d und e ausgebildet. Bei Gruppe b ist dagegen das Lumen des Rohres bereits beträchtlich verengt, auch bei Gruppe c treten einzelne Verengerungen auf, während andere Abschnitte der Spirale noch stark gedehnt sind. Die Leber ist bei Gruppe e und d am kleinsten und makroskopisch unpigmentiert. Am größten ist sie bei Gruppe b. Hier zeigt sie auch etwas Pigmentzeichnung; kleiner als bei dieser Gruppe, jedoch stärker pigmentiert ist sie bei Gruppe c. Umgekehrt liegen die Größenverhältnisse der Bauchspeicheldrüse, die bei Gruppe e und d am umfangreichsten, bei Gruppe c aber am kleinsten ist. Die Lungensäckchen sind bei Gruppe b und c kurz und nicht gedehnt; bei d und e sind sie ziemlich gut entfaltet; am größten sind sie bei Gruppe a.



Textabb. 4.

Tabelle 10.

Maße der Geschlechtsdrüsen bei 28facher Vergrößerung.

Gruppe	Datum der Fixierung	Rechte Gonade		Linke Gonade		Rumpflänge	Bemerkungen
		Länge	Breite	Länge	Breite		
a	5. VI.	39,8	11,9	45,6	13,6	12,1	nicht metamorphors.
b	5. VI.	25,0	6,7	32,0	4,3	10,0	,,
c	5. VI.	16,3	3,8	20,4	3,6	7,5	,,
d	5. VI.	25,0	6,1	29,9	7,0	12,1	,,
e	5. VI.	23,6	5,9	30,2	6,2	11,1	,,

Die an den Geschlechtsdrüsen äußerlich zu beobachtenden Verhältnisse werden durch die bei gleicher Vergrößerung gezeichnete Textabbildung 4 und die beigefügte Tabelle 10 näher erläutert. Allen ist gemeinsam, daß noch bei keinem Tier eine sexuelle Differenzierung der Form eingetreten ist. Am größten, und im Vergleich zu anderen normalen Tieren der gleichen Gruppe ungewöhnlich stark entwickelt sind die Gonaden bei dem Kontrolltier. Dann folgt Gruppe d und e, ohne besonderen gegenseitigen Unterschied. Etwas schmäler sind die Drüsen bei Gruppe c. Vergleicht man Tabelle und Umrißzeichnung mit jenen vom 2. V., so sieht man, daß während des letzten Monates das Breitenwachstum der Drüsen überwiegt.

Am 7. V. werden alle Tiere der noch vorhandenen Gruppen b, c, d und e gemessen (vgl. Tabelle 11 und 12).

Tabelle 11.

Gruppe b: Toluol-Extrakt			Gruppe c: Alkohol-Extrakt			Gruppe d: Aceton-Extrakt a			Gruppe e: Aceton-Extrakt b		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
33,4	11,1	22,3	24,5	8,3	16,2	36,5	12,5	24,0	36,6	12,7	23,9
36,8	12,1	24,7	27,8	9,4	18,4	37,0	12,5	24,5	38,0	12,9	25,1
38,3	12,6	25,7	29,0	9,1	19,9	38,0	12,8	25,2	40,0	12,6	27,4
			30,6	10,5	20,1	39,0	12,8	26,2	41,2	13,6	27,6
			32,5	10,2	22,3	39,5	12,5	27,0	42,3	14,1	28,2
36,1	11,9	24,2	28,9	9,5	19,4	38,0	12,6	25,4	39,6	13,2	26,4

Tabelle 12.
Wachstum vom 19. V. bis 7. VI.

	Gruppe b:	Gruppe c:	Gruppe d:	Gruppe e:
Rumpflänge	+ 0,4	+ 0,7	+ 1,2	+ 1,5
Gesamtlänge	+ 2,9	+ 1.6	+ 2,9	+ 5,0

Danach steht nunmehr die Gruppe e hinsichtlich ihrer Gesamt- und Rumpflänge an erster Stelle; dem entspricht auch, daß diese Gruppe seit 19. V. die höchste Wachstumziffer aufweist. An letzter Stelle kommt wiederum Gruppe c; doch ist auch bei dieser Gruppe noch eine, wenn auch geringe Längenzunahme nachweisbar. Zur Darlegung des Entwicklungsstandes wurden von Gruppe b, c und e typische Tiere bei mehrfacher Vergrößerung gezeichnet. Von einer Wiedergabe eines Tieres aus Gruppe d wurde abgesehen, da die Larven dieser Gruppe mit jenen von Gruppe b im wesentlichen übereinstimmen. In den Zeichnungen wurde versucht, die Unterschiede in der Pigmentierung hervorzuheben, soweit dies eben



bei schwarz-weißer Wiedergabe möglich ist. Die Mehrzahl der Larven von Gruppe e (heißer Acetonextrakt) zeigt (vgl. Abb. 15), noch vollkommenen Kaulquappentypus. Die Pigmentierung ist grauschwarz und ohne besonders hervortretende Streifung ziemlich gleichmäßig über den ganzen Rücken verteilt. Das gegenteilige Bild tritt bei Gruppe c (Alkoholextrakt) zutage (vgl. Abb. 14). Hier ziehen von den Nasenlöchern gegen das Augenhöhlendach und von hier in leicht gekerbter Linie gegen den Schwanz zu ziemlich breite Pigmentstreifen, ganz ähnlich also, wie dies auch bei Fröschen zu beobachten ist. Auch medial und lateral von diesen Streifen sind verschiedene Abtönungen in der Pigmentierung vorhanden. Eine Mittelstufe zwischen Gruppe c und e nehmen die Larven von Gruppe b (Toluolextrakt) und d (kalter Acetonextrakt) ein (vgl. Abb. 13). Die erwähnten Streifen treten hier nur noch nicht so scharf hervor. Hand in Hand mit diesen eben angeführten Unterschieden gehen solche der äußeren Form. Bei Gruppe e ist die Umrißkontur noch gleichmäßig eiförmig. Der ganze Körper besitzt, wie es eben bei gutgefütterten typischen Kaulquappen der Fall ist, im Bereich des Bauches seinen größten Breitendurchmesser. Bei Gruppe b und d liegt der größte Durchmesser in der Gegend der durch die Hautdecke noch verborgenen vorderen Extremitäten, während der Leib schmäler erscheint. Dazwischen aber findet sich eine leichte Einziehung. Die Ursache für das Schmälerwerden des Leibes dürfte zum Teil wohl in einer Rückbildung der Darmspirale zu suchen sein, zum Teil scheint aber auch Verminderung der Bauchhöhlenflüssigkeit in Betracht zu kommen. Die Unterschiede in der Ausbildung der Bauchorgane, insbesondere des Darmtraktus, gehen auch aus Abb. 16 und 17 hervor, welche nach den am 5. VI. fixierten Tieren von Gruppe b und e gezeichnet sind. Am deutlichsten tritt der Unterschied in der Ausbildung des Darmes hervor. Bei dem Tiere der Gruppe e (Abb. 17) ist die Spirale groß, das Darmrohr gedehnt und faltenlos. Bei Gruppe b (Abb. 16) ist die Spirale bereits etwas unregelmäßig, insbesondere macht sich eine beträchtliche Verengerung des Rohrlumens bemerkbar. Ferner treten feine Pigmentierungen auf, die auch an der Leber des letztgenannten Tieres zum Vorschein kommen. In noch stärkerem Grade zeigt sich die Aufrollung der Darmspirale bei Gruppe c (Abb. 18), bei der im übrigen ebenfalls Verengerung, Faltung und Pigmentierung des Darmrohres zu beobachten sind. Die Körperform der Tiere von Gruppe c ähnelt der von Gruppe b, nur ist der Leib hier infolge stärkerer Füllung mit Bauchhöhlenflüssigkeit etwas dicker.

Auffallende Unterschiede bestehen hinsichtlich der Form des Kopfes, der sich bei Gruppe b und noch mehr bei Gruppe c gegenüber der rein larvalen Form von Gruppe e ziemlich beträchtlich verbreitert hat, wobei sich besonders der nasale Teil erheblich verkürzt. Dabei ändert sich auch die Stellung der Augen, die bei Gruppe e, wie bei typischen Kaul-





quappen, von oben her gesehen viel flacher liegen als bei Gruppe c, wo sie bedeutend steiler stehen und durch den schärfer vorspringenden oberen Augenhöhlenrand von oben her stärker überdeckt werden.

Auch in der Ausbildung des Maules bestehen natürlich Verschiedenheiten. Bei Gruppe e und zum Teil auch noch bei d herrscht noch reiner Kaulquappentypus vor; bei Gruppe b sind Ober- und Unterlippe verschmälert, die Zahl der Hornhäkchen ist reduziert, zum Teil sind nur mehr spärliche Überreste da. Noch stärker sind die Umbildungserscheinungen bei Gruppe c.

In der Durchbildung der Hinterbeine ist Gruppe e, wie aus den Abbildungen deutlich hervorgeht, am weitesten zurück. Bei Gruppe d sind sie meist etwas kleiner als bei Gruppe b, aber immerhin bedeutend größer als bei der eben erwähnten Gruppe e. Eigenartige Verhältnisse bestehen bei Gruppe c. Die Zehen stehen hier bei allen Larven in einer sonderbaren Krallenstellung, die normalerweise nicht anzutreffen ist. Die Zehen sind ganz gut entwickelt, Schwimmhäute sind aber noch nicht vorhanden. Die Fußgelenke stehen in starker Plantarflexion. Das Kniegelenk ist leicht gebeugt. Die Extremität im ganzen ist recht dünn und schwächlich. Die Bewegungen der Hinterbeine sind steif und spastisch.

Zum Vergleich mit den eben beschriebenen Larven seien noch zwei bei gleicher Vergrößerung angelegte Zeichnungen von zwei Tieren der Gruppe f gegeben (vom 1. V.). Die beträchtlichen Größenunterschiede treten dabei deutlich zutage (Abb. 19 a und b).

10. VI. Metamorphose eines Tieres von Gruppe e; dasselbe unterscheidet sich äußerlich in nichts von einem normal metamorphosierten Kontrolltier.

11. VI. Desgleichen bei Gruppe d. Bei einer Larve von Gruppe c ist eine vordere Extremität durchgebrochen. Letzte Extraktfütterung.

12. VI. Wasserwechsel.

13. VI. Bei dem am 11. VI. erwähnten Tier der Gruppe c (Alkoholextrakt) ist nun auch die zweite vordere Extremität zum Durchbruch gekommen. Es ist kleiner als die metamorphosierten Tiere der übrigen Gruppen. Die Pigmentierung wie die Körperform ist ganz froschähnlich. Das Maul sitzt ganz vorn am Kopfende, die Mundöffnung ist klein und von kurzen Papillen umgeben, die Lippen sind auf schmale Säume reduziert. Auf den Kiefern sieht man noch ein paar Hornreste. Die hinteren Extremitäten stehen nicht, wie es bei normalen, metamorphosierten Tieren der Fall ist, in Sprungstellung, sondern in der bereits oben unter dem 7. VI. geschilderten Kontraktionsstellung.

Die Darmspirale ist noch gut ausgebildet. Die Leber ist ziemlich klein, dunkel pigmentiert; das Pankreas ist verkleinert, aber noch von der Ventralseite her sichtbar. Die Lungensäckchen sind sehr klein und nicht gedehnt.

16. VI. Metamorphose je eines Tieres von Gruppe d und e.

17. VI. Zur Veranschaulichung der Unterschiede zwischen Gruppe c und e werden einige Tiere photographiert; vgl. Abb. 21 (Gr. c Alkoholextrakt) und Abb. 22 (Gr. e Acetonextrakt).

20. VI. Metamorphose eines Tieres von Gruppe d.

28. VI. Desgleichen in Gruppe b.

3. VII. Bei einem Tier von Gruppe e sind die Vorderbeine durchgebrochen. Im übrigen normales Aussehen.

4. VII. Desgleichen.

9. VII. Desgleichen in Gruppe d.

10. VII. Desgleichen in Gruppe e.

13. VII. Desgleichen in Gruppe b.

15. VII. Von Gruppe c (Alkoholextrakt) wird eine Kaulquappe zur näheren Untersuchung fixiert. Die Vorderbeine sind noch nicht durchgebrochen, die Hinterbeine zeigen wieder die schon mehrfach bei Tieren dieser Gruppe beschriebene Verkrüppelung. Die Pigmentierung der Larve ist wieder ganz froschähnlich. Auch die Bauchhaut ist dick und weißlich, wie bei jungen Fröschchen. Der Kopf ist kurz und gedrungen, der Oberkiefer ist aber nasenartig zugespitzt. Die Mundöffnung liegt sehr weit nach vorn; sie ist von Papillen und Lippen umgeben, auf welchen wohl noch Epithelleisten, aber keine Hornhäkchen mehr sichtbar sind. Von den Hornkiefern sind nur noch Reste vorhanden.

Das Darmrohr ist noch flach spiralig aufgerollt, der Länge nach gegenüber der Norm etwas verkürzt. Doch wird dies durch eine vermehrte Dehnung wieder ausgeglichen. Die Magenblase tritt noch nicht besonders deutlich hervor. Die dunkel pigmentierte Leber ist aber sehr klein, während die Gallenblase stark gefüllt und gedehnt ist. Das Pankreas ist dagegen noch ziemlich umfangreich und nur mäßig pigmentiert. Die Gonaden sind auffallend klein und schmal; auch die leicht gelappten Fettkörper sind noch sehr unentwickelt. Die Lungenbläschen sind kurz und kompakt.

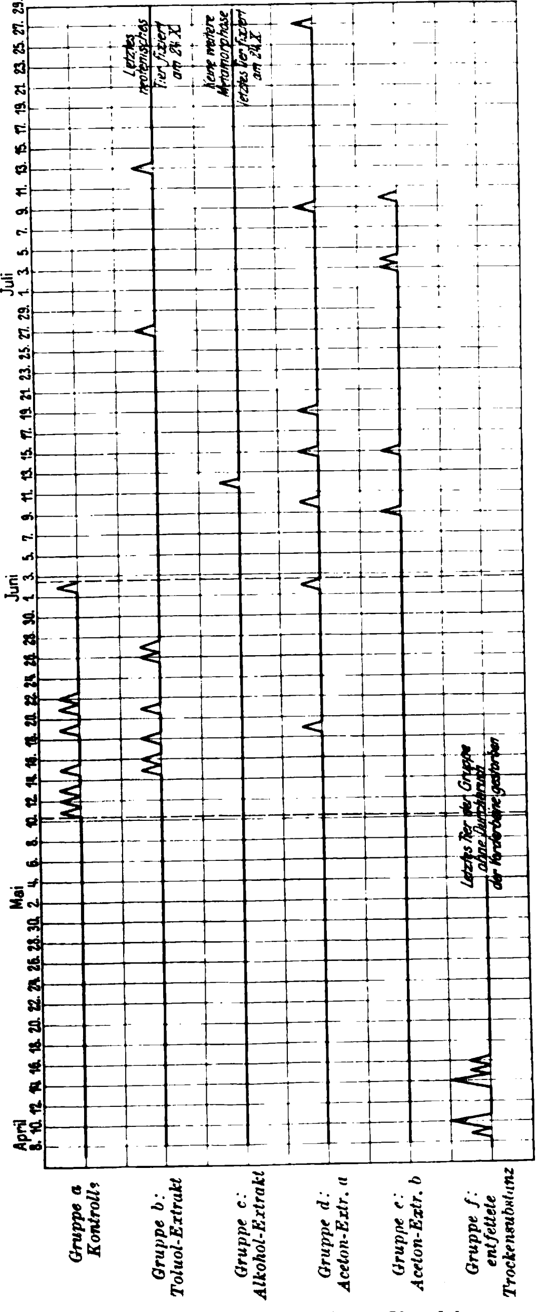
26. VII. Von den drei noch lebenden Tieren der Gruppe c ist eines sehr schwächlich. Es wird daher fixiert. Seine Entwicklung stimmt mit jener des unter dem 15. VII. beschriebenen überein.

27. VII. Metamorphose eines Tieres von Gruppe d. Normales Aussehen.

2. VIII. Die letzte Larve von Gruppe d (kalter Acetonextrakt) ist ohne die Metamorphose zu beenden zugrunde gegangen. Das Tier hat noch ganz Kaulquappentypus. Ober- und Unterlippe sind noch gut ausgebildet und mit vielen Hornzähnchen versehen, ebenso sind die Hornkiefer sehr gut erhalten. Die hinteren Extremitäten sind noch recht klein (im ganzen 3,5 mm). Die Bauchorgane zeigen noch rein larvalen Charakter.

23. VIII. Eine Larve von Gruppe c wird fixiert. Ihr Äußeres entspricht der unter dem 15. VII. gegebenen Beschreibung.





Textabb. 5.

24. X. Die beiden noch lebenden Tiere des Versuchs, nämlich ein Tier von Gruppe b und eines von c, werden fixiert. Die beiden Tiere unterscheiden sich ziemlich wesentlich voneinander. Das von Gruppe c entspricht ganz den unter dem 23. VIII, 26. VII. und 15. VII. beschriebenen. Die vorderen Extremitäten sind noch nicht durchgebrochen, die hinteren verkrüppelt, Pigmentierung und Körperform ist froschartig. Am Maul sind noch Papillen und verschmälerte Lippen mit Epithelleisten vorhanden. Vom Hornkiefer stehen noch Reste. Die Ausbildung der Bauchorgane stimmt mit dem unter dem 15. VII. gegebenen Befunde überein. Das Tier von Gruppe b besitzt noch mehr Kaulquappentypus, das Maul zeigt breite Lippen mit Hornhäkchen, deren Zahl allerdings vermindert ist, die Hornkiefer aber sind tadellos erhalten. Die Pigmentierung des Rückens ist noch nicht so froschähnlich wie bei Gruppe c. Die vorderen Extremitäten sind noch verdeckt, die hinteren kleiner als bei Gruppe c, jedoch normal ausgebildet. Die Darmspirale ist groß und fast ganz ohne Pigmentierung. Ihr duodenaler Abschnitt ist stark kontrahiert. Der Magenteil ist nicht besonders gedehnt. Die Leber ist nicht sehr

groß, leicht pigmentiert, während das Pankreas fast ohne Pigmentierung und noch sehr umfangreich ist. Die Gonaden sind ziemlich kurz und dick, die Fettkörper gut verzweigt. Die Lungenanlagen sind klein und nicht entfaltet. Die Milz ist ziemlich umfangreich. Mit der Fixierung dieser letzten Tiere ist der Versuch beendet.

Schließlich sei die Frage erörtert, welchen Einfluß die verschiedenen Extrakte der Schilddrüse auf den Eintritt der Metamorphose ausüben. Der besseren Übersicht halber seien aus den obigen Angaben die Zeitpunkte, zu denen bei den Tieren der verschiedenen Gruppen der Durchbruch beider Vorderbeine erfolgt ist, in Kurvenform durch kleine Zakken graphisch dargestellt (siehe Abb. 5). Es geht daraus sehr deutlich hervor, daß die einzelnen Versuchsabteilungen hierin zum Teil ganz erhebliche Unterschiede aufweisen. Bei der Kontrollgruppe (Gr. a) haben fast alle Kaulquappen 12 Tage, nachdem das erste Tier seine Metamorphose beendet hat, diese Entwicklungsperiode durchlaufen; nur bei einem Tier zieht sich die Metamorphose etwas länger hin. Im Vergleich dazu vollzieht sich dieser Vorgang bei Gruppe f (entfettete Drüsensubstanz) bedeutend früher; hier brechen die vorderen Extremitäten bei den meisten Tieren bereits einen Monat eher durch die Hautdecke. Ganz entgegengesetzt verhalten sich die mit den Extrakten behandelten Gruppen. Bei Gruppe b (Toluolextrakt) vollzieht sich die erste Metamorphose etwas später als bei der Kontrollgruppe, im großen und ganzen stimmt jedoch diese Gruppe von allen noch am meisten mit dem Normalbefund überein. Nur bei einigen Larven der Gruppe schiebt sich die Metamorphose recht lang hinaus, ja bei einem Tier war sie sogar Ende Oktober noch nicht erfolgt. Wesentliche Unterschiede gegenüber allen anderen Gruppen treten bei Gruppe c (Alkoholextrakt) zutage. Hier vollendet überhaupt nur ein einziges Tier, und dieses stark verspätet, die Metamorphose; und doch hätte man gerade bei dieser Gruppe eine Beschleunigung des Vorganges erwarten sollen, da ihre Larven, abgesehen von Gruppe f, äußerlich in Form und Pigmentierung am frühesten froschartigen Typus gewinnen. Bei Gruppe d (Acetonextrakt a) ist der Eintritt der ersten Metamorphose verzögert. Außerdem sind die Metamorphosen der einzelnen Tiere über einen langen Zeitraum verteilt. Noch stärker ist die Verzögerung bei Gruppe e (Acetonextrakt b), deren Metamorphose beinahe einen Monat später eintritt als bei der Kontrollgruppe.

Ergebnisse des Versuches I[1]).

Somit wird also durch diesen Versuch der Nachweis erbracht, daß

[1]) Der besseren Übersicht halber werden am Ende eines jeden Versuches dessen hauptsächlichste Ergebnisse kurz zusammengefaßt. Eine Kritik dieser einzelnen Resultate, die sich in manchen Punkten zu widersprechen scheinen, folgt im Allgemeinen Teil der vorliegenden Arbeit.



jene Substanz der Schilddrüse, deren Verfütterung bei Kaulquappen Entwicklungsbeschleunigung, Wachstumsstillstand und in extremen Fällen Kachexie und Tod zur Folge hat, der getrockneten Drüsensubstanz durch Toluol, Äther und Aceton überhaupt nicht, durch hochprozentigen Alkohol nur in Spuren entzogen wird. Auch tagelang extrahierte Thyreoidea hat ihre äußerst starke spezifische Wirkung nicht eingebüßt. Die damit gefütterten Tiere zeigen vielmehr schon nach wenigen Tagen eine Beschleunigung ihrer Gliedmaßenentwicklung, das Körperwachstum bleibt stehen und schlägt in kurzer Zeit sogar in einen immer stärker werdenden Abbau von Körpergewebe um. Schon 9 Tage nach Versuchsbeginn und in einem Alter von 22 Tagen also zu einer Zeit, zu der die Extremitäten klein und unentwickelt sind, durchbrechen die Vorderbeine die Hautdecke; der Kopf wird froschähnlich; am Maul verschwinden die larvalen Charaktere, wie Lippen, Papillen, Hornzähnchen und Hornkiefer. Am Schwanz treten starke Reduktionserscheinungen hervor. Diese derart veränderten Tiere konnten jedoch auf längere Zeit nicht am Leben erhalten werden. Trotzdem die Fütterung mit extrahierter Drüsensubstanz bereits seit langer Zeit unterbrochen war, schritt die Abmagerung der Tiere immer weiter fort. Daß dies nicht einfache Hungererscheinung ist, geht daraus hervor, daß Magen und Darm der Tiere mit reichlichen Nahrungsstoffen gefüllt waren. An der Gebrauchsunfähigkeit der kurzen, unentwickelten Extremitäten mag es wohl liegen, daß auch bei den ältesten Tieren der Schwanzstummel nicht völlig verschwand; desgleichen kann man hierin einen Grund dafür suchen, daß die Tiere nach Durchbruch der Vorderbeine das Wasser nicht verließen, sondern noch lange Zeit unter Wasser lebten, ganz im Gegensatze zu normalen Tieren, die nach Durchbruch der Vorderbeine sehr bald ans Land müssen, bei mangelnder Gelegenheit aber schon nach kurzem ertrinken.

Weiterhin zeigt der Versuch, daß die verschiedenen mit Toluol, Alkohol oder Aceton aus der Schilddrüse gewonnenen Extrakte auf die Entwicklung der Kaulquappen bestimmte Wirkungen ausüben, die je nach der Art des Extraktionsmittels voneinander differerieren. Ganz im allgemeinen genommen rufen dieselben im Gegensatz zur Wirkung der frischen oder extrahierten Drüsensubstanz eine Verzögerung des Eintritts der Metamorphose hervor. Am stärksten war diese hemmende Wirkung bei den mit Alkoholextrakt behandelten Kaulquappen (Gruppe c), da in dieser Gruppe nur bei einem einzigen Tiere die Vorderbeine durchbrachen, trotzdem bei den Larven anfänglich eine beschleunigte Extremitätenentwicklung aufgetreten war. Bei den übrigen Gruppen vollendete zwar die Mehrzahl der Tiere die Metamorphose; die Quappen bewahrten aber mehr oder weniger lange das larvale Aussehen. Am geringsten war die Verzögerung bei Behandlung mit Toluolextrakt (Gruppe b).



Stark retardierend erwiesen sich der bei Zimmertemperatur gewonnene Acetonextrakt (Gruppe d) und in noch stärkerem Maße die mit siedendem Aceton extrahierten Substanzen (Gruppe e). Dabei besteht jedoch zwischen der Entwicklungshemmung bei Gruppe c einerseits und den Gruppen b, d und e andererseits, ein ganz prinzipieller Unterschied. Denn während bei der Gruppe c gerade die letzte Phase der Metamorphose (Durchbruch der Vorderbeine, völlige Rückbildung des Darmtraktus usw.) unterdrückt wird, erfolgt die Entwicklungshemmung bei den anderen Gruppen b, d und e unter Erhaltung der larvalen Charaktere, ähnlich wie bei neotenischen Larven auf einem frühzeitigen Entwicklungsstadium. Die bei Gruppe c zutage tretende schließliche Entwicklungshemmung sei daher zum Unterschied von echter Neotenie mit Pseudoneotenie bezeichnet.

Wiederum verschieden war die durch die einzelnen Extrakte veranlaßte Beeinflussung des Wachstums. Man kann da zwischen einer begünstigenden und einer hemmenden Wirkung unterscheiden. Am günstigten wirkte der Acetonextrakt b (vgl. Tabelle 13, in der die Beträge des Gesamtwachstums vom 31. III. bis 5. VI. zusammengestellt sind).

Tabelle 13.
Gesamtwachstum vom 31. III. bis 5. VI.

	Gruppe a: Kontrolle	Gruppe b: Toluol-Extrakt	Gruppe c: Alkohol-Extrakt	Gruppe d: Aceton-Extrakt a	Gruppe e: Aceton-Extrakt b
Gesamtlänge . .	23,7	21,1	13,9	23,0	24,6
Rumpflänge . .	6,7	6,4	4,0	7,1	7,7

Sowohl in der Rumpflänge, wie in der Gesamtlänge weist die damit behandelte Gruppe die höchste Ziffer auf. Geringer war die Wirkung beim Acetonextrakt a. Etwas wachstumshemmenden Einfluß übte der Toluolextrakt aus. Sehr bedeutend war derselbe beim Alkoholextrakt.

Nach Tabelle 13 sieht es nun aus, als ob durch den Acetonextrakt b eine über das normale Maß hinausgehende Wachstumssteigerung hervorgerufen würde. Dies gilt aber zum mindesten nur während der Larvalzeit; denn wie nachfolgende Tabelle 14, in der die Maße der Rumpflängen der metamorphosierten Tiere zusammengestellt sind, beweist, ist die durchschnittliche Rumpflänge in Gruppe e schließlich doch etwas geringer als in der Kontrollgruppe. Die Reihenfolge der einzelnen Extraktgruppen untereinander bleibt aber auch hier bestehen. Der Unterschied zwischen den Zahlen der Tabelle 13 und 14 beruht anscheinend darauf, daß die Rumpflänge während der Metamorphose in Gruppe e stärker zurückgegangen ist.



Tabelle 14.
Rumpflänge nach Durchbruch beider Vorderbeine.

Gruppe a: Kontrolle	Gruppe b: Toluol-Extrakt	Gruppe c: Alkohol-Extrakt	Gruppe d: Aceton-Extrakt a	Gruppe e: Aceton-Extrakt b
11,2	10,2	8,0	10,9	10,6
11,5	10,5		11,0	11,0
11,8	10,8		11,1	11,5
12,7	11,0		11,4	11,8
13,1	11,2		11,5	12,2
13,2	11,5		12,2	
12,2	10,9	8,0	11,3	11,4

Weiterhin übten die einzelnen Extrakte auch auf die äußere Form der Tiere und ihre Pigmentierung zum Teil sehr differente Wirkung aus. Die mit Toluolextrakt behandelten Tiere unterschieden sich am wenigsten von den Kontrollarven. Bei Einwirkung der beiden Acetonextrakte, besonders bei dem in der Hitze gewonnenen, blieben entsprechend der stark verzögerten Metamorphose die larvalen Charaktere sehr lange erhalten. Daß diese beiden Momente nicht notwendig voneinander abhängig sind, zeigt die Alkoholextraktgruppe, deren Tiere trotz der fast völlig aufgehobenen Verwandlungsfähigkeit bereits sehr frühzeitig zahlreiche Froschmerkmale, wie kurze breite Schädelform, eingeschnürte Rumpfform, Beschleunigung der Extremitätenentwicklung, streifige, froschähnliche Pigmentierung und dgl. aufwiesen. Und während dann weiterhin die durch Toluol und mit Acetonextrakt beeinflußten Kaulquappen schließlich, sei es früher oder später, zu äußerlich normal aussehenden Fröschen wurden, stellten sich bei Behandlung mit Alkoholextrakt Zwergwachstum und Mißbildungserscheinungen an den Hinterbeinen ein.

Die aus der mikroskopischen Bearbeitung des Versuches gewonnenen Ergebnisse werden in einer späteren Arbeit veröffentlicht werden.

Von den meisten metamorphosierten, bezw. fixierten Tieren wurden die Umrißkonturen der Geschlechtsdrüsen bei 28facher Vergrößerung gezeichnet und gemessen. Die bei den Messungen erhaltenen Zahlen sind in Tabelle 15 eingetragen[1]).

Trotz der großen Variationen in der Form und Größe der Geschlechtsdrüsen auch innerhalb ein und derselben Gruppe treten doch zwischen einigen Gruppen bestimmte Unterschiede hervor. Insbesondere zeichnet sich Gruppe c durch kleine Drüsen aus. Dabei ist allerdings zu be-

[1]) Die Maße sind bei 28facher Vergrößerung gewonnen; um die wirkliche Größe zu erhalten, müßten die Zahlen mit 28 geteilt werden.



Tabelle 15.

Gruppe	Datum der Metamorph.	Datum der Fixierung	Rechte Gonade Länge	Rechte Gonade Breite	Linke Gonade Länge	Linke Gonade Breite	Rumpf-länge	Bemerkung
a	15. V.	15. V.	34,0	8,0	38,5	7,0	13,2	
	21. V.	21. V.	28,0	9,0	37,0	9,8	11,4	
	13. V.	23. V.	28,5	6,3	35,5	9,6	11,2	
	22. V.	23. V.	33,0	5,5	50,0	6,4	12,7	
	19. V.	25. V.	21,5	7,0	22,0	5,9	13,1	
	3. VI.	3. VI.	30,0	7,6	31,2	8,1	11,5	
	—	5. VI.	39,8	11,9	45,6	13,6	12,1	nicht metamorphosiert
b	15. V.	15. V.	27,0	7,0	32,5	6,5	11,5	
	21. V.	21. V.	19,5	6,5	34,5	6,5	11,2	
	26. V.	26. V.	24,0	7,0	34,5	6,5	10,2	
	—	5. VI.	25,0	6,7	32,0	4,3	10,0	nicht metamorphosiert
	28. VI.	28. VI.	16,6	5,0	18,5	6,0	10,5	
	13. VII.	13. VII.	17,3	7,0	20,5	5,9	11,0	
	—	24. X.	12,0	6,0	15,0	5,4	10,8	nicht metamorphosiert
c	—	15. V.						nicht metamorphosiert
	—	26. V.	19,0	4,9	25,0	4,5	10,0	nicht metamorphosiert †
	—	26. V.	21,5	4,0	21,5	4,0	8,2	nicht metamorphosiert
	—	5. VI.	16,3	3,8	20,4	3,6	7,5	nicht metamorphosiert †
	13. VI.	13. VI.	13,0	5,0	21,8	4,9	8,0	
	—	15. VII.	19,0	3,8	21,6	3,0	7,9	nicht metamorphosiert
	—	26. VII.	16,0	3,2	19,0	2,7	6,9	nicht metamorphosiert
	—	23. VIII	17,0	2,5	16,0	2,5	10,0	nicht metamorphosiert
	—	24. X.	10,0	3,2	16,0	2,6	9,8	nicht metamorphosiert
d	3. VI.	3. VI.	24,7	6,7	35,4	8,0	11,5	
	—	5. VI.	25,0	6,1	29,9	7,0	12,1	nicht metamorphosiert
	11. VI.	11. VI.	29,0	6,1	38,0	6,0	10,9	
	16. VI.	16. VI.	30,5	6,4	32,5	7,0	11,1	
	20. VI.	20. VI.	37,0	3,9	42,2	5,6	11,4	
	9. VII.	9. VII.	39,0	14,5	48,0	16,0	11,0	
	27. VII.	27. VII.	17,0	7,0	26,0	5,7	12,2	
	—	2. VIII.	32,0	4,5	31,4	4,0	10,5	nicht metamorphosiert †
e	—	15. V.	30,5	3,8	33,0	3,9	11,3	nicht metamorphosiert
	—	23. V.	30,5	5,5	37,5	6,5	10,5	nicht metamorphosiert
	—	5. VI.	23,6	5,9	30,2	6,2	11,1	nicht metamorphosiert
	10. VI.	10. VI.	20,5	9,5	37,0	16,5	11,8	
	16. VI.	16. VI.	27,1	6,5	32,0	8,5	10,6	
	3. VII.	3. VII.	21,5	6,5	29,4	6,6	12,2	
	4. VII.	4. VII.	41,5	12,5	59,0	19,5	11,5	
	10. VII.	10. VII.	15,5	5,0	24,0	4,0	11,0	

rücksichtigen, daß auch die Allgemeingröße dieser Tiere beträchtlich geringer ist als bei den anderen Gruppen (vgl. auch Tabelle). Die Drüsen der Gruppe b sind durchschnittlich etwas kleiner als jene der Kontrollgruppe, während jene der Gruppe d zwar lang, aber ziemlich schmal

sind. Sehr auffallend ist das Auftreten von Riesenbildungen bei Gruppe d und e, die aber kaum mit der Extraktfütterung etwas zu tun haben, da auch in der Kontrollgruppe ein Tier ähnlich stark entwickelte Gonaden besitzt. Über die geschlechtliche Differenzierung läßt sich nach dem makroskopischen Befunde nichts sagen, da die meisten Drüsen noch den sogenannten intermediären Typus besitzen. Hier muß erst die histologische Untersuchung weitere Aufklärung bringen.

Beachtenswert sind die Unterschiede in der Entwicklung der Fettkörper. Dieselben sind in Gruppe c (Alkoholextrakt) offensichtlich am weitesten zurückgeblieben, während sie besonders in Gruppe d (Acetonextrakt b) sehr stark entwickelt sind.

Da nun der Alkoholextrakt Eiweißspuren enthält und gerade diesen mit größter Wahrscheinlichkeit seine Wirksamkeit verdankt, so ergibt sich unter Einbeziehung der bei Gruppe f beobachteten Befunde, daß die mit Schilddrüseneiweiß gefütterten Kaulquappen abnorm kleine Geschlechtsdrüsen mit gering entwickelten Fettkörpern besitzen. Diese Beobachtungen der äußeren Form gestatten jedoch noch keine Schlußfolgerung auf den Entwicklungsstand der Drüsen. Denn da sich die Gonaden bei Rana temporaria auch normalerweise gegen Ende des Larvallebens verkürzen und verdicken, so kann die geringe Größe der Gonaden bei Thyreoideafütterung ebensowohl durch eine Beschleunigung als durch eine Hemmung der Entwicklung bedingt sein. Auch hier wird die histologische Untersuchung entscheiden.

Die geringe Ausbildung der Fettkörper ist ein Beweis für die dissimilatorische Wirkung der Schilddrüsenfütterung.

Versuch II.

Material: Rana-temporaria-Kaulquappen. Herkunft wie bei Versuch I [vgl. S. 105).

Beginn des Versuches: 5. IV. 16. Alter der Tiere zu Versuchsbeginn also: 18 Tage.

Durchschnittliche Größe der Larven: Gesamtlänge: 17,0 mm; Rumpflänge: 6,4 mm.

Entwicklungsstadium: Kleine typische Kaulquappen. Die Anlagen der hinteren Extremitäten sind mit der Lupe eben als flache Erhebungen zu erkennen.

Anzahl der Tiere: 3 Gruppen zu je 15 Tieren.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle, gewöhnliches Futter.
,, b: 0,2g Jodothyrin auf 800 ccm Wasser.
,, c: 400 ccm Schilddrüsendialysat + 400 ccm reines Wasser.

Herstellung des Dialysates: Entfettete Schilddrüsentrockensubstanz, welche nach der auf S. 105 und 106 beschriebenen Weise im



Wiechowskischen Apparat mit Toluol, 96 proz. Alkohol und Äther extrahiert worden war, wird mit ca. 200 ccm destillierten Wasser fein verrieben, 2 Stunden lang mit der Schüttelmaschine geschüttelt und sodann durch einen sog. Fischblasenkondom gegen destilliertes Wasser 48 Stunden lang dialysiert. Die Dialyse erfolgt in der Weise, daß der Dialysenschlauch in ein mit ca. 1000 ccm H_2O gefülltes Glasgefäß gehängt wird. Zur Verhinderung von Fäulnis wird während der Dialyse mit Toluol überschichtet. Das auf diese Weise gewonnene, schwach gelblich gefärbte Dialysat wird für Gruppe c verwendet. Große Mühe kostete es, einen eiweißundurchlässigen sog. Fischblasenkondom zu finden. Unter zahlreichen Hüllen fand sich eine einzige, die der Probe mit Lackmustinktur standhielt. Dieselbe wurde dann für den vorliegenden Versuch verwendet. Die mit dem verdünnten Dialysat angestellten Eiweißproben waren negativ, in einer stark eingeengten Dialysatprobe konnte jedoch die Anwesenheit von Eiweiß nachgewiesen werden. Bei Zusatz des Almènschen Eiweißreagens (Gerbsäure) entstand hier eine deutliche Trübung und Niederschlagsbildung, bei Ammonsulfatsättigung eine schwache Trübung, bei Unterschichtung mit Salpetersäure eine schmale Ringbildung. Die Biuretreaktion war schwach positiv, die Millonsche Reaktion deutlich positiv.

Die Kaulquappen schwimmen beim Einbringen in das unveränderte Dialysat anfangs außerordentlich lebhaft in der Schale umher, um jedoch bald auf den Boden der Schale zu sinken. Hier schnellen sie sich noch einige Zeit durch sonderbare, krampfartige Bewegungen hin und her; nach mehreren derartigen Konvulsionen bleiben sie dann wie tot am Boden liegen, um nach einigen Minuten neuerdings wieder zu beginnen. Dieses Verhalten bessert sich, als nach etwa 30 Minuten das Dialysat mit der gleichen Menge Brunnenwassers verdünnt wird.

Am 6. IV., also nach 24 Stunden, kommen sämtliche Tiere in frisches, reines Wasser. Die Larven von Gruppe c sind lebhaft und unterscheiden sich in keiner Weise von den normalen Kontrolltieren. Es ist keine der Larven zugrunde gegangen.

7. IV. Das Wasser in Gruppe b (Jodothyrin) ist durch Exkremente stark getrübt, stärker als in den anderen Abteilungen. Von jeder Schale wird zur genaueren Untersuchung je eine typische Larve fixiert.

Die Maße dieser Tiere sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Die Differenzen in der Körpergröße sind demnach so geringfügig, daß sie rein individuell sein können. Bedeutsamer erscheint der Unterschied in der Größe der hinteren Extremitätenanlage, zumal dieselbe bei Gruppe b (Jodothyrin) schon etwas stummelförmig wird, während sie bei Gruppe a (Kontrolle) noch in ihrer ganzen Ausdehnung der Rumpfwand anliegt. Im übrigen bestehen in der Ausbildung der äußeren Form



Tabelle 16.

Gruppe	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Länge eines Hinterbeines
a	17,7	6,6	4,0	11,1	0,6 mm
b	18,0	6,7	4,0	11,3	0,9 mm
c	17,0	6,5	4,0	10,0	0,7 mm

zwischen den drei Gruppen keinerlei Unterschiede. Auch die Hornzähnchen, Lippen, Papillen usw. sind bei allen gleich gut entwickelt. Der Dünndarm ist bereits ziemlich umfangreich und zu einer großen flachen Spirale aufgerollt; die Leber ist noch sehr klein, das Pankreas dagegen recht groß.

8. IV. Wasserwechsel in Schale a und b. Gruppe c wird neuerdings in Dialysat gebracht. Die Dialyse erfolgt diesmal nicht durch Fischblase, sondern durch einen Kollodiumschlauch. Derselbe wurde nach den Angaben von Delezenne (vgl. Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden Bd. III, S. 173. Artikel von Zunz) hergestellt. Nach dreimaligem Eintauchen in die Kollodiumlösung kommt die mit dem Kollodiumschlauch umhüllte Röhre auf etwa 1 Stunde in kaltes Wasser; nach dem Abziehen wird er sorgfältig in destilliertem Wasser ausgewaschen. In manchen Fällen ließ ich übrigens den von der Kollodiumhülle umkleideten Glasmandrin erst eine halbe Stunde in 70 proz. Alkohol schwimmen, wodurch die Hülle widerstandsfähiger wird und sich noch leichter ohne Beschädigung abziehen läßt. Durch eine derartige Hülle also, welche sich bei der Prüfung als eiweißundurchlässig erwiesen hatte, wurde ein, wie auf S. 106 aus entfetteter Schilddrüse hergestellter, wässeriger Extrakt 24 Stunden lang gegen ca. 1000 ccm Brunnenwasser dialysiert, wobei diesmal die Überschichtung mit Toluol unterblieb. Die am 5. IV. beobachteten krampfartigen Erscheinungen blieben daraufhin aus.

Das Kollodiumdialysat ist abiuret. Die Kochprobe fällt bei schwachsaurer Reaktion und NaCl-Zusatz negativ aus. Bei Zusatz des Almènschen Reagens entsteht keine Trübung. Die Millonsche Reaktion und die Schwefelbleireaktion sind negativ. Beim Kochen mit HNO_3 entsteht eine schwache Gelbfärbung, die bei NaOH-Zusatz in helle Braunfärbung übergeht. Die Reaktionen wurden nicht an dem verdünnten Dialysat, sondern nach Einengung im Vakuum vorgenommen. Aus dem Ausfall der Reaktionen ist zu ersehen, daß zwischen dem durch Fischblase und dem durch Kollodiumhülle gewonnenen Dialysate hinsichtlich ihrer chemischen Beschaffenheit erhebliche Unterschiede bestehen, insofern das erstere eiweißhaltig, das letztere dagegen anscheinend eiweißfrei ist.

10. IV. Wasserwechsel in sämtlichen Schalen. Die Larven von



Gruppe c kommen dann in ein neues Dialysat, das während der Dialyse (24 Stunden durch Kollodiumschlauch gegen Brunnenwasser) wieder mit Toluol überschichtet war. Die Kaulquappen werden daraufhin wieder von den schon oben beschriebenen Krämpfen befallen und sehr bald völlig bewegungslos. Nach Wasserwechsel erholen sie sich aber rasch. Später kommen sie dann in ein zweites Dialysat, aus dem durch Behandlung im mit Paraffin beschickten Vakuumexsiccator die Toluolreste entfernt worden waren. Die Krämpfe bleiben nunmehr aus. Aus diesen Befunden vom 5., 8. und 10. ist ersichtlich, daß die Krämpfe durch Spuren von Toluol hervorgerufen wurden, die sich infolge des Überschichtens den Dialysaten beigemengt hatten. Reaktionen des Dialysates wie am 8. IV. Von Gruppe a und c wurden zwei für den Entwicklungsstand der Gruppe typische Larven fixiert. Maße derselben:

Tabelle 17.

Gruppe	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Länge eines Hinterbeines
a	18,5	6,5	4,4	11,7	0,9 mm
c	18,4	6,5	4,1	11,9	1,5 mm

Die Kaulquappen von Gruppe c (Dialysat) sind im allgemeinen etwas schmäler als die Kontrollarven. Die Körperlänge zeigt wenig Unterschiede. Die hinteren Extremitätenanlagen sind deutlich größer; ihre Form ist stummelartig, während sie bei den Normaltieren erst halbkugelige Höcker bilden. Die Zahl der Hornzähnchen ist bereits erheblich reduziert, die Lippen sind verschmälert, dagegen sind die Papillen und die Hornkiefer noch gut erhalten. Der Leib ist gegen rückwärts leicht zugespitzt; zwischen Kopf und Rumpf tritt an den Seiten eine leichte Einziehung auf. An der Schwanzspitze sind schwache Reduktionsanzeichen festzustellen. All diese Erscheinungen fehlen bei den Kontrolltieren, die noch reinen Kaulquappentypus aufweisen, vollkommen. Auch an den Eingeweiden treten bereits erhebliche Unterschiede auf. Bei der Normallarve ist der Dünndarm noch zu einer großen flachen Spirale aufgerollt, welche die kleine Leber beinahe ganz verdeckt. Der umfangreiche ventrale Teil der Bauchspeicheldrüse tritt dagegen, umschlungen von dem Duodenalabschnitt des Darmes, stark hervor. Bei der Larve von Gruppe c ist die Darmspirale der Länge nach auseinandergezogen; die Darmwand zeigt schwache Kontraktionsstreifen und mäßig starke Pigmentierung. Die Leber ist bedeutend größer als beim Vergleichstier und außerdem stärker pigmentiert. Das Pankreas ist dagegen etwas weniger umfangreich. Kleiner und noch stärker in der Entwicklung beschleunigt sind die Larven der Gruppe b, welche bereits sehr deutliche Jodothyrinwirkungen aufweisen.



Am 12. IV., also 7 Tage nach Versuchsbeginn, ist bei einigen Larven der Gruppe b bereits eine vordere Extremität durchgebrochen. Wiederum werden aus allen Versuchen typische Tiere herausgesucht und zur genaueren Untersuchung fixiert. Ihre Maße betragen:

Tabelle 18.

Gruppe	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Länge eines Hinterbeines
a	19,6	7,2	4,6	12,4	1,0 mm
b	{11,0	4,9	3,5	5,1	2,1 mm
	{11,0	5,5	4,0	5,5	2,7 „
c	17,7	6,5	4,2	11,2	1,8 mm

Daraus geht die rapide Größenabnahme der Jodothyrintiere sehr deutlich hervor. Sie beschränkt sich aber nicht nur auf eine Reduktion des Schwanzes, auch Rumpflänge und Rumpfbreite zeigen relativ erheblichen Rückgang. Bei Gruppe c (Dialysat) zeigt sich zum mindesten ein Aussetzen des Wachstums. Ganz entgegengesetzt diesen allgemeinen Maßen liegen die Maßzahlen der hinteren Extremitäten. Dieselben sind bei Gruppe a am kleinsten, bei Gruppe b am größten. Unter der Lupe kann man an den länglichen, nur wenig pigmentierten Stummeln bereits deutliche Trennung in Oberschenkel, Unterschenkel und Fußanlage feststellen. Von einer Abduction der Stummel ist noch nichts zu bemerken. Bei Gruppe c ist die Differenzierung noch nicht soweit vorgeschritten wie bei b, die weißliche, kaum pigmentierte Extremitätenanlage ist hier erst leicht bohnenförmig gebogen. Bei der Kontrollgruppe vollends hat sie sich erst zur Form einer kurzen, keulenförmigen Knospe entwickelt.

Die Schwanzflossensäume der Jodothyrintiere sind völlig verschwunden, so daß als Schwanz nur mehr ein dicker, verkürzter Muskelstumpf vorhanden ist, der sich nach rückwärts zu einer schwarz pigmentierten, unregelmäßig gekrümmten Spitze auszieht. Bei Gruppe c sind die Schwanzflossensäume zwar etwas verschmälert, von eingreifenderen Reduktionsvorgängen ist aber nichts zu bemerken.

Der Kopf der Jodothyrintiere ist sehr froschähnlich. Der nasale Teil ist verkürzt, die Augen treten stark hervor; die in der Unterkiefergegend vorhandenen Lymphsäcke sind prall gefüllt. Auch bei Gruppe c ist die Schädelform nicht mehr typisch kaulquappenartig.

Das Maul der Jodothyrintiere ist vollkommen zahnlos und weit aufgesperrt. Der Unterkieferknorpel ist nach unten zu stark ausgebogen. Auch bei der Larve von Gruppe c sind die Hornhäkchen verschwunden, Lippen und Papillen sind dagegen — wenn auch beträchtlich verschmälert — noch vorhanden. Desgleichen sind von den Hornkiefern

schmale Säume zurückgeblieben. Der Unterkieferknorpel ist etwas vorgebogen. Bei den Kontrolltieren aber ist die Maulbildung noch rein larval.

Die Jodothyrintiere zeigen außerdem noch eine erhebliche kyphotische Verkrümmung der Wirbelsäule, der eine starke Einziehung der Bauchdecke entspricht. Bei Gruppe c besteht nur eine Verschmälerung des Leibes.

Bei diesen Befunden waren auch beträchtliche Unterschiede in der Ausbildung der Bauchorgane zu erwarten. Die Darmspirale ist bei den Kontrolltieren groß und regelmäßig entwickelt; bei Gruppe b (Jodothyrin) ist sie dagegen zu einem bedeutend kürzeren, unregelmäßigen Konvolut reduziert; bei Gruppe c (Dialysat) ist der Darm zwar noch flach spiralig aufgerollt, der Umfang der Tellerspirale ist jedoch infolge Verengerung und Verkürzung des Darmrohres geringer. Die Leber ist bei Gruppe b am größten, am kleinsten bei der Kontrollgruppe. Bei ersterer ist sie auch am stärksten pigmentiert. Die Gallenblase ist bei den Jodothyrintieren sehr stark gefüllt. Das Pankreas ist bei Gruppe c kleiner als bei der Kontrollgruppe und etwas dunkler gefärbt. Sehr klein und vollkommen in die Tiefe verlagert ist es bei den Jodothyrintieren. Die Länge der leichtgeblähten Lungensäckchen beträgt beim Normaltier etwa zwei Drittel der Bauchhöhlenlänge; bei den zwei anderen Gruppen sind sie dagegen ganz unscheinbar und ohne Inhalt.

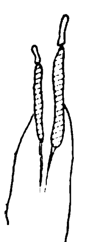
14. IV. Ein Tier der Gruppe b, bei dem die eine vordere Extremität durchgebrochen ist, liegt tot in der Schale. Die Extremitäten sind noch wenig differenziert und stummelartig.

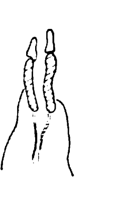
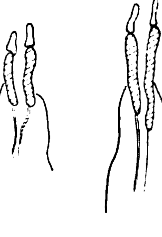
15. IV. Sämtliche Larven werden photographiert und nach den Photographien gemessen (vgl. Tabelle):

Tabelle 19.

Gruppe a: Kontrolle				Gruppe b: 0,2 g Jodothyrin				Gruppe c: Thyreoideadialysat.			
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge
20,9	7,9	4,5	13,0	7,7	4,4	3,0	3,3	17,0	6,0	3,5	11,0
21,0	7,5	4,1	13,5	8,0	5,0	3,5	2,5	17,8	6,1	3,9	11,7
21,2	7,9	4,3	13,3	9,0	5,5	3,5	3,5	17,9	5,9	3,5	12,0
21,6	8,0	4,5	13,6	9,5	5,0	3,5	4,5	18,0	6,4	3,6	11,6
22,4	8,0	4,6	14,4	10,4	6,0	3,5	4,4	18,2	6,2	3,6	12,0
23,0	8,1	4,6	14,9	10,5	5,3	3,5	5,2	18,5	6,0	3,7	12,5
23,6	8,5	4,9	15,1	11,5	5,5	3,5	6,0	18,5	6,4	4,0	12,1
24,0	7,6	5,0	16,4	11,6	4,9	3,0	6,7	19,0	6,5	4,1	12,5
24,5	8,3	4,6	16,2					19,4	6,8	4,6	12,6
24,6	8,1	4,8	16,5					20,1	6,5	4,1	13,6
25,2	9,1	5,2	16,1					20,2	6,6	4,0	13,6
22,9	8,1	4,6	14,8	9,7	5,2	3,4	4,5	18,6	6,3	3,8	12,3

Danach haben sich also die bereits am 12. IV. deutlich erkennbaren Unterschiede noch verstärkt. Die Jodothyrintiere zeigen beträchtliche Körperabnahme, bei Gruppe c ist das Wachstum stark herabgedrückt. Die Rumpfbreite ist bei dieser Gruppe sogar zurückgegangen. Fast noch deutlicher als in den Zahlen kommen diese Differenzen in den Photographien der Tiere zum Ausdruck (vgl. Abb. 23: Gr. a; Abb. 24: Gr. b; Abb. 25: Gr. c). Bei 6 Tieren der Gruppe b sind beide Vorderbeine durchgebrochen, bei zweien je eines. Von jeder Gruppe werden mehrere Larven zur genaueren Untersuchung in verschiedenen Fixierungsflüssigkeiten fixiert. Bei den konservierten Tieren der Gruppe c sind Hornzähnchen und Hornkiefer völlig verschwunden, auch von den Lippen und Papillen sind nur mehr ganz geringe Reste zurückgeblieben. Die Befunde bei Gruppe b und a entsprechen der unter 12. IV. gegebenen Schilderung. Das gleiche gilt hinsichtlich der Bauchorgane. Wie auch aus Abb. 25 deutlich hervorgeht, ist der Kopf bei den Larven der Gruppe c in seinem vorderen Teil deutlich verkürzt, so daß die Augen sehr nahe an das nasale Ende zu liegen kommen.



Gruppe a Gruppe b Gruppe c
Textabb. 6.

Der Unterschied in der Entwicklung der Geschlechtsdrüsen geht aus Abb. 6 hervor. Ähnlich wie bei den mit Schilddrüseneiweiß gefütterten Larven der Gruppe f des Versuches I sind hier auch bei den Jodothyrintieren die Keimdrüsen bedeutend kleiner als bei der Kontrollgruppe e. Bei Gruppe c stimmt dagegen die äußere Form der Gonaden mit dem Entwicklungsstand der Normaltiere überein.

Die Gesamtlänge der hinteren Extremitäten beträgt bei den Kontrolltieren durchschnittlich 2,0 mm. Die Anlage hat Stummelform mit leichter, medialwärtsgerichteter Biegung. Von einer Differenzierung ist äußerlich noch nichts zu bemerken. Am längsten, sowohl absolut wie relativ, sind die Hinterbeine bei Gruppe b (durchschnittlich 3,2 mm). Diese zeigen Gliederung in Oberschenkel, Unterschenkel und Fußplatte, wenn auch die Ausbildung noch recht unvollkommen ist. Der ventrale Flossensaum ist völlig verschwunden. Bei Gruppe c besitzt die Anlage eine Durchschnittslänge von 2,6 mm; sie ist hier etwas weniger differenziert als bei Gruppe b.

Die Reduktion des Schwanzes hat bei Gruppe b seit 12. IV. noch bedeutend zugenommen (größte Schwanzbreite: Gr. a: 4,5 mm; Gr. b: 1,8 mm; Gr. c: 2,5 mm).

Am 15. IV. abends liegen die noch nicht fixierten Tiere der Gruppe b tot in der Schale.

22. IV. Die Kaulquappen der Gruppe c sind erheblich kleiner und

schmächtiger als die Kontrolltiere. Ein Teil der Larven ist besonders stark im Wachstum zurückgeblieben, ohne daß es, abgesehen von einer Verschmälerung der Flossensäume, zu Reduktionserscheinungen am Schwanze gekommen wäre. Zur näheren Untersuchung wird ein typisches Kontrolltier und je eine große und kleine Larve von Gruppe c fixiert. Die Maße der Tiere sind (vgl. Tabelle 20):

Tabelle 20.

Gruppe	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Schwanzbreite	Länge eines Hinterbeines
a	26,7	9,9	6,0	16,8	5,0	3,3 mm
c	{20,0	7,5	4,4	12,5	3,6	3,2 mm
	{16,6	6,1	3,3	10,5	2,5	2,4 „

Die Untersuchung der Körperform unter dem binokularen Mikroskop ergibt, daß die Larven der Gruppe c (Dialysat) sowohl gegenüber den Kontrolltieren wie auch gegenüber den bereits am 15. IV. verendeten Jodothyrintieren erhebliche Unterschiede aufweisen. Sie stellen gewissermaßen eine Mischung der den beiden Gruppen eigenen Charaktere vor. So ist die Schädelform und die Pigmentierung etwas froschähnlich, die Hornzähnchen und Hornkiefer sind verschwunden, bei dem kleineren Tier auch Lippen und Papillen, während bei dem größeren noch Reste davon erhalten sind. Dagegen ist die Mundöffnung noch ziemlich klein. Die kyphotische Verkrümmung der Wirbelsäule fehlt. Der Bauch ist voller und nicht so eingezogen wie bei den Jodothyrintieren. Dementsprechend ist auch die Darmspirale bei beiden fixierten Larven der Gruppe c noch erhalten, wenn auch nicht in der Ausbildung wie in der Kontrollgruppe. Bei dem größeren Tier ist sie umfangreicher als beim kleineren. Die Leber ist mittelgroß und mäßig pigmentiert, die Gallenblase ist ziemlich stark gefüllt, das Pankreas ist gegenüber dem normalen Befund verkleinert und in Verlagerung begriffen. Die Lungensäckchen sind etwas aufgebläht und daher größer als am 15. IV. Auch in der Ausbildung der hinteren Extremitäten bestehen deutliche Differenzen. Die Anlage ist zwar bei dem Kontrolltier etwas länger, bleibt aber in der Differenzierung hinter jenen der Gruppe c zurück. Denn während bei der Kontrollgruppe eben erst die Gliederung in Ober- und Unterschenkel deutlich hervortritt, sind bei Gruppe c schon die einzelnen Zehenanlagen zu erkennen.

3. V. Das Wachstum und die Entwicklung der hinteren Extremitäten macht in Gruppe a immer größere Fortschritte. An Größe übertreffen sie jene von Gruppe c bereits weit.

15. V. Bei einem Tier der Gruppe a sind beide Vorderbeine durchgebrochen.





17. V. Desgleichen.

20. V. Bei den Tieren der Gruppe c ist der Leib wieder dicker geworden. Die Hinterbeine sind noch immer klein, zwerghaft, im übrigen aber gut differenziert. Die Mehrzahl der Kontrolltiere besitzt dagegen große, gutausgebildete, Hinterbeine, welche zum Teil schon in Sprungstellung stehen.

26. V. In Gruppe a sind bei einem Tier beide Vorderbeine durchgebrochen.

28. V. Metamorphose zweier Larven von Gruppe a.

3. VI. Messung der noch lebenden Larven mit dem Zirkel (vgl. Tab. 21).

Tabelle 21.

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe c: Dialysat		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
38,2	12,2	26,0	22,2	8,0	14,2
39,2	13,5	25,7	22,8	8,7	14,1
41,0	13,8	27,2	24,9	9,2	15,7
			25,1	8,2	16,9
			30,0	10,8	19,2
			32,0	10,9	21,1
			32,9	11,1	21,8
39,5	13,2	26,3	27,1	9,5	17,6

Die Kontrolltiere sind demnach auch jetzt noch erheblich größer. Doch war das Wachstum bei Gruppe c seit der letzten Messung stärker als in der vorausgegangenen Zeit. Im übrigen kann man hier immer noch zwischen größeren und kleineren Tieren unterscheiden. Die letzteren sind seit der Messung am 16. IV. nur etwa halb soviel gewachsen, wie die ersteren. In der äußeren Form besteht auch zwischen diesen beiden Typen der Gruppe c kein besonderer Unterschied. In Abb. 26 und 27 ist eine derartige Larve in dorsaler und ventraler Ansicht bei schwacher Vergrößerung gezeichnet. Im ersten Augenblick wird man an Gruppe c des Versuches I erinnert, von dem ein etwa gleichaltes Tier als Abb. 14 abgebildet ist. Bei näherem Zusehen treten aber doch bedeutende Unterschiede hervor. Zunächst ist die Pigmentierung des Rückens und des Kopfes bei Abb. 26 noch nicht so froschähnlich wie bei Abb. 14. Ferner sind die hinteren Extremitäten ganz bedeutend kleiner und ohne die bei Abb. 14 sichtbaren und dort beschriebenen eigentümlichen Kontraktionserscheinungen.

Das Maul liegt ganz an der Kopfspitze. An beiden Mundwinkeln stehen noch ziemlich große Papillenreste; die Lippen sind sehr schmal, ohne Hornhäkchen, dagegen sind die beiden Kiefer noch mit Hornleisten bewaffnet. Der Darmtraktus ist unregelmäßig aufgewunden; die Magen-



blase tritt sehr deutlich hervor; der Pylorus-Duodenalabschnitt ist stark geknickt, der hier bei normalen Kaulquappen in der Biegung liegende Pankreasteil ist nicht mehr zu sehen. Die Dünndarmspirale ist infolge der erheblichen Verkürzung des Darmes verkleinert; sie wird auf die rechte Körperseite verschoben; ihre Serosa zeigt deutliche Längsstreifungen, der Endabschnitt des Darmes ist sehr stark aufgebläht. Die Leber ist mäßig groß und pigmentiert, die Gallenblase dagegen stark gefüllt. Zum Vergleich mit dieser typischen Larve der Gruppe c wird eine stark retinierte Kaulquappe der Kontrollgruppe fixiert. Dieselbe besitzt noch alle larvalen Merkmale, wie Hornhäkchen, breite Lippen, diffuse Pigmentierung, große flache Tellerspirale, großes Pankreas usw. Und doch sind die hinteren Extremitäten bei dieser zurückgebliebenen Kontrollarve größer als bei Gruppe c, obwohl hier die allgemeine Entwicklung weiter vorgeschritten ist (Gesamtlänge der hinteren Extremität Gruppe a: 5,5 mm; Gruppe c: 2,2 mm).

3. VI. In Gruppe a sind bei einem Tier beide Vorderbeine durchgebrochen.

29. VI. Messung der noch lebenden Larven (vgl. Tab. 22).

Tabelle 22.

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe c: Dialysat.		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
40,7	14,6	26,1	23,2	8,4	14,8
			23,8	8,2	15,6
			31,4	10,3	21,1
			31,5	11,2	20,3
			35,2	11,9	23,3
			35,4	9,2	26,2
40,7	14,6	26,1	30,1	9,9	20,2

Danach sind die Tiere der Gruppe c wiederum gewachsen, so daß die größten der Gruppe dem normalen Durchschnittsmaße bereits näherkommen (die einzige noch lebende Larve von Gruppe a ist besonders groß und kann daher nicht ganz zum Vergleich herangezogen werden). Einige Larven der Gruppe c sind allerdings noch erheblich zurückgeblieben. Das Aussehen der Tiere hat sich in letzter Zeit nicht wesentlich geändert. Die Hinterbeine sind gut differenziert, aber noch immer zwerghaft klein.

Am 4. VIII. ist eine Larve der Gruppe c schwächlich. Sie wird deshalb zur weiteren Untersuchung fixiert. Die vorderen Extremitäten sind noch nicht durchgebrochen, die hinteren sind unverändert klein. Die Lippen und Hornzähnchen sind bei dem fixierten Tier verschwunden.



nur an den Mundwinkeln stehen Reste von Papillen, auf den Kiefern Reste der Hornleisten. Der Darmtraktus ist noch verhältnismäßig lang, aber völlig unregelmäßig aufgewunden, von einer Tellerspirale ist nichts mehr zu sehen. Das Lumen des Darmrohres ist noch ziemlich weit. Am Duodenum und dem anschließenden Teile des Dünndarms finden sich ringförmige Kontraktionsstreifen. Das Mesenterium ist durch schwarze Pigmenteinlagerungen gefleckt. Die Leber ist klein, pigmentiert; ebenso ist das Pankreas besonders in seinem ventralen Teil stark verkleinert, doch ist in der Gastroduodenalschleife noch ein Rest davon zu sehen. Die Gallenblase ist mäßig gefüllt. Die Lungenanlagen sind sehr klein und nicht entfaltet.

1. IX. Die einzige noch lebende Kontrollkaulquappe, die noch rein larvalen Typus zeigt, wird gleichzeitig mit zwei Larven der Gruppe fixiert. Die beiden letzteren (eine große und eine kleine Larve) gleichen dem am 4. VIII. fixierten und beschriebenen Tier. Nur der Unterkieferknorpel ist etwas stärker nach unten ausgebogen; außerdem ist das Darmrohr noch mehr verkürzt, dafür aber so stark gedehnt, daß der Umfang einer mittelgroßen Tellerspirale erreicht wird. Die hinteren Extremitäten sind noch immer sehr klein. Die ganz interessanten Maße der Tiere sind in nachfolgender Tabelle eingetragen (Tabelle 23).

Tabelle 23.

Gruppe	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Schwanzbreite	Länge eines Hinterbeines
a	36,5	13,6	7,7	22,9	8,5	11,7
c	{21,9	7,4	3,5	14,5	3,0	2,6
	{28,1	9,6	4,6	18,5	4,0	2,4

Am 3. IX. werden die beiden letzten Larven der Gruppe c fixiert. Der Entwicklungsstand ihrer Organe stimmt äußerlich mit jenem der eben beschriebenen Tiere überein.

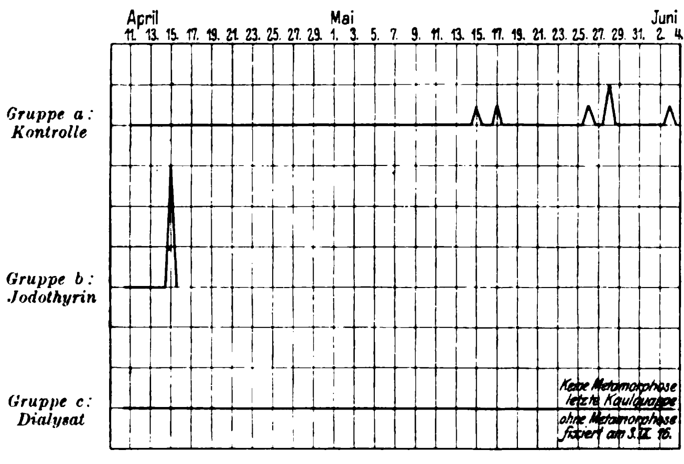
Das verschiedene Verhalten der Gruppen bezüglich der Metamorphose ist in Abb. 7 graphisch dargestellt.

Zusammenfassung der hauptsächlichsten Beobachtungen des Versuches II:

Die einmalige Einwirkung einer 0,025 proz. Jodothyrinaufschwemmung auf 18tägige Kaulquappen genügt, um bei den Tieren in kurzer Zeit typische Jodothyrinerscheinungen hervorzurufen. Dieselben äußern sich in einer überstürzten Entwicklung, die mit einem sehr starken Abbau der Körpersubstanz gepaart ist. Die beschleunigte Entwicklung zeigt sich in einem gewissen Froschähnlichwerden der Kopfform und des Rumpfes; ferner im rascheren Wachsen der Extremitätenanlagen, das

jedoch nur eine gewisse Zeit anhält, um sich dann zu verlangsamen. Das Maul verliert alle larvalen Werkzeuge, der Darmtraktus wird stark verkürzt, Leber und Pankreas erheblich verkleinert.

Das Überstürzte der Entwicklung kommt in dem frühzeitigen Hervortreten der Vorderbeine zum Ausdruck, obwohl dieselben erst Stummelform besitzen. Trotzdem nun die Extremitäten infolge ihrer geringen Ausbildung noch völlig unfähig sind, ihrer funktionellen Bestimmung nachzukommen, erfolgt bereits eine rapide Reduktion des Schwanzes, des einzigen zur Zeit funktionierenden Lokomotionsorganes. Die starke Stoffwechselvermehrung äußert sich aber auch in einem extremen Kleinerwerden des ganzen übrigen Körpers. So entstehen verkrüppelte,



Textabb. 7.

nicht lebensfähige Zwerggeschöpfe, deren sonderbares Äußere häufig durch Ödeme noch bizarrer gemacht wird.

Diese Jodothyrinlarven unterscheiden sich nun in mehreren Punkten von den Thyreoidealarven der Gruppe f des Versuches I (vgl. Abb. 24 und Abb. 6). Zunächst blieben die mit der entfetteten Schilddrüsentrockensubstanz gefütterten Larven nach Hervortreten der vorderen Beinstummel noch längere Zeit am Leben, während die Jodothyrintiere meist noch am gleichen Tag abstarben. Die Form der Thyreoideatiere ist schlanker. Dies beruht zum Teil darauf, daß bei ihnen infolge weitgehenderer Verkürzung der Darmschlingen und geringerer Lebergröße der Leib stärker eingefallen ist. Ferner ist bei ihnen die Längenverkürzung des Schwanzes geringer, wodurch ebenfalls der Eindruck der Schmächtigkeit gesteigert wird. Außerdem treten bei den Jodothyrintieren besonders in der Unterkiefergegend starke Ödeme auf. Beiden Gruppen gemeinsam ist das rasche Hervortreten der vorderen Extremitätenstummel, die bei den Thyreoideatieren einen

etwas höheren Grad der Differenzierung erlangen; ferner das Auftreten von Reduktionen an Schwanz und Eingeweiden.

Wiederum verschieden davon ist das Verhalten von Larven, welche mit dem Dialysat entfetteter Sehilddrüsentrockensubstanz behandelt worden waren. Wohl kommt es auch hier anfangs zu einer Beschleunigung der Entwicklung der Extremitätenanlagen. Dagegen wird der Durchbruch der Vorderbeine völlig unterdrückt. Kein einziges Tier der Gruppe vollendete trotz der langen Versuchsdauer die Metamorphose. Die Hinterbeine blieben dauernd trotz ganz guter Differenzierung zwerghaft klein. Im übrigen konnte man bei der Gruppe c zweierlei Typen von Larven unterscheiden: solche, deren allgemeines Wachstum erheblich eingeschränkt wurde, und solche, bei welchen eine derartige Hemmung nur in schwächerem Maße zur Geltung kam. Hinsichtlich ihrer Entwicklung usw. zeigten sich zwischen den Tieren jedoch keine wesentlichen Unterschiede.

Der Schädel nahm bei Gruppe c ziemlich bald etwas froschähnliche Konfiguration an, ein Eindruck, der durch die streifige Pigmentierung noch erhöht wurde. Der nasale Teil des Kopfes wurde verkürzt. Die Rückbildungsvorgänge am Maul führten zum Verluste der Hornzähnchen. Die Lippen, Papillen und Hornkiefer wurden jedoch nur teilweise davon ergriffen, so daß die Maulbildung eine Mittelstellung zwischen Kaulquappen- und Froschtypus einnahm. Der Leib fiel anfangs etwas ein, im Laufe der Zeit wurde der Bauch jedoch wieder dick und rundlich. Die Untersuchung der Abdominalorgane klärt diese Erscheinung dahin auf, daß anfangs eine Verkürzung des Dünndarms eintrat, die aber mit der Zeit durch eine Ausweichung des Lumens wieder ausgeglichen wurde. Auch an Leber und Pankreas machten sich Reduktionserscheinungen geltend, ohne daß sie jedoch die bei den Jodothyrin- oder Thyreoideatieren auftretende Intensität erreichten.

Zu beachten ist, daß die Tiere der Gruppe c mit zweierlei Thyreoideadialysaten behandelt wurden. Das erste, bei dessen Gewinnung ein sog. Fischblasenkondom als Dialysator diente, war schwach eiweißhaltig, die späteren durch Kollodiumhüllen gewonnenen Dialysate waren dagegen eiweißfrei.

Versuch III.

Material: Rana-temporia-Kaulquappen. Herkunft wie bei Versuch I (vgl. S. 105).

Beginn des Versuches: 12. IV. 16. Alter der Tiere zu Versuchsbeginn also: 25 Tage.

Durchschnittliche Größe der Larven: Gesamtlänge: 18,5 mm, Rumpflänge: 6,5 mm.

Entwicklungsstadium: Kleine typische Kaulquappen, deren hintere Extremitätenanlagen mit freiem Auge eben sichtbar sind.



Anzahl der Tiere: 3 Gruppen zu je 10 Tieren.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle; gewöhnliches Futter.
,, b: Thyreoideadialysat (Präparat I)
,, c: Frischer, mittels Äther-Chloroformdämpfen erhaltener Schilddrüsenextrakt (Präparat II).

Herstellung der Organpräparate: Präparat I: Mehrere Pferdeschilddrüsen werden nach der auf Seite 106 beschriebenen Methode zerkleinert, getrocknet und extrahiert. Ein Teil der entfetteten Trockensubstanz wird mit ca. 200 ccm destilliertem Wasser verrieben und durch einen Kollodiumschlauch gegen tropfendes destilliertes Wasser bei Zimmertemperatur nach der von Wiechowski im Handbuch für biochemische Arbeitsmethoden (Bd. III, 1. S. 307) angegebenen Methode dialysiert. Das im Laufe der ersten 24 Stunden erhaltene Dialysat (2 Liter) wird durch Kochen auf etwa 30 ccm eingeengt. Die eingeengte, leicht gelblich gefärbte Flüssigkeit zeigt einen geringen Niederschlag, von dem abfiltriert wird. Die Eiweißkochprobe fällt bei schwachsaurer Reaktion und NaCl-Zusatz negativ aus; ebenso die Hellersche Salpetersäureprobe und die Biuretreaktion. Auf $AgNO_3$ Zusatz fällt ein feiner gelblichweißer Niederschlag aus, der sich in NH_3 nicht vollständig löst: die Flüssigkeit bleibt schwach getrübt.

Präparat II: Mehrere Pferdeschilddrüsen werden in dünne Scheiben geschnitten, mit einem Tuch oberflächlich von anhaftendem Blut- und Gewebssaft befreit und an einem Silberdraht in einem großen geschlossenen Gefäß in Äther- und Chloroformdämpfen aufgehängt. Das abtropfende Sekret wird in einem Glasschälchen aufgefangen. Nach etwa 24 Stunden haben sich hier etwa 2 ccm eines sehr dickflüssigen, rötlich gefärbten Saftes angesammelt. Unter dem Mikroskop betrachtet, besteht er aus zahllosen großen und kleinen Fettkugeln, zwischen welchen öfters einige Erythrocyten liegen. Dieser Organsaft wird mit etwas Wasser zu einer feinen Emulsion verrieben und sodann dem Wasser der Gruppe c zugesetzt. Weder bei Gruppe b noch bei Gruppe c hat der Zusatz irgendwelche Krampf- oder Lähmungserscheinungen zur Folge. Auch dies spricht dafür, daß die bei den Tieren der Gruppe c des Versuches Nr. II am 5. IV. ausgelösten Krämpfe (vgl. S. 133) dem geringen Toluolzusatz zuzuschreiben waren. Zwar war auch diesmal bei der Dialyse mit Toluol überschichtet, dieses hat sich jedoch im vorliegenden Fall beim Einengen des Dialysates verflüchtigt.

Am 13. IV. erfolgt der erste Wasserwechsel.

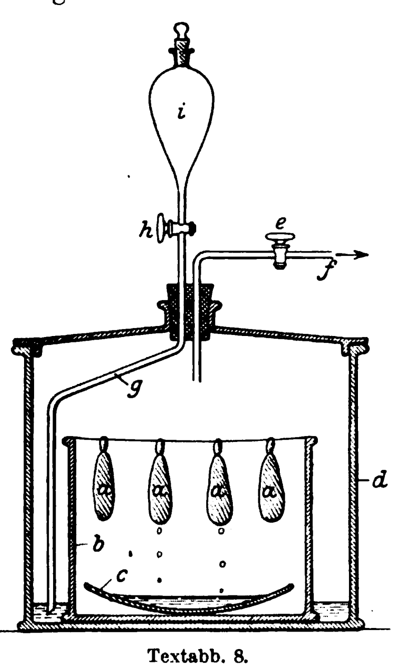
24. IV. Zwischen den einzelnen Gruppen kann noch kein charakteristischer Unterschied aufgefunden werden.

28. IV. Da die Möglichkeit besteht, daß die Einwirkungsdauer der Thyreoideapräparate nicht lang genug war, um die Tiere in ihrer



Entwicklung zu beeinflussen, wird der Versuch wiederholt. Für Gruppe b wird nach der gleichen Methode wie oben ein Dialysat hergestellt, das durch mehrstündiges Kochen von 200 ccm auf 30 ccm eingeengt wird. Da die Überschichtung mit Toluol weggelassen worden war, trat während der Dialyse Trübung ein. Das durch Kochen eingeengte Dialysat zeigt geringen Niederschlag, der diesmal nicht abfiltriert, sondern mit verfüttert wird.

Die Gewinnung des Thyreoideaextraktes für Gruppe c weicht von der erstbenützten Methode darin ab, daß die Extraktion diesmal im Vakuum erfolgte. Wie am 12. IV. werden wieder mehrere Pferdeschilddrüsen in dünne Scheiben zerlegt und mit einem Tuch von der anhaftenden, blutigen Gewebeflüssigkeit befreit. Die Extraktion erfolgt aber diesmal im Vakuum in dem in Textabb. 8 schematisch dargestellten Apparat. Die Drüsenstücke (*a*) werden an einem Silberdraht in einen großen Glaszylinder (*b*) gehängt. Am Boden desselben steht eine Krystallisierschale (*c*). Das Ganze wird in einen Exsiccator (*d*) gestellt, dessen aufgeschliffener Deckel von einem Tubus durchbohrt ist. Durch diesen führt ein durch Glashahn (*e*) verschlossenes Rohr (*f*) zur Wasserstrahlluftpumpe. Daneben tritt noch eine zweite in der gezeichneten Weise zweimal abgebogene Glasröhre (*g*) in den Exsiccator. Dieselbe ist nach oben zu durch einen Glashahn gegen einen kleinen Schütteltrichter (*i*) abgeschlossen, der mit einem Äther-Chloroformgemisch (zu gleichen Teilen) gefüllt wird. Nach dem Einstellen des mit den Drüsenstücken beschickten Zylinders (*b*) in den Exsiccator wird derselbe bis auf 5 mm Hg kräftig evakuiert. Dann wird der Glashahn *e* geschlossen und der mit dem Schütteltrichter *i* in Verbindung stehende Glashahn *h* geöffnet. Dadurch strömt das im Schütteltrichter befindliche Äther-Chloroformgemisch in den Exsiccator. Die Drüsenstücke selbst werden von der einfließenden Flüssigkeit nicht benetzt. Kurz vor völligem Einlaufen des Gemisches wird der Hahn *h* geschlossen. Nach einigen Stunden beginnt aus den aufgehängten Drüsenstücken eine rötliche, dicke Flüssigkeit langsam herabzutropfen. Nach etwa 48 Stunden haben sich in der Anfangsschale ungefähr 5 ccm eines dicken, zähflüssigen, klaren Saftes angesammelt. Seine rötliche Farbe ist auf den durch die beigemengte Blutflüssigkeit bedingten Hämoglobingehalt zurückzuführen.



Textabb. 8.

Reaktionen: An Aceton, Toluol, Alkohol und Äther gibt die Substanz ziemliche Mengen von Fetten und Lipoiden ab, deren Beschaffenheit jedoch noch nicht näher untersucht wurde. Nach völliger Entfettung bleibt noch ein jod- und stickstoffhaltiger Rückstand, der beim Verbrennen sehr geringe weißliche Asche hinterläßt. Der Rückstand ist in neutralem Wasser unlöslich, bei alkalischer Reaktion erfolgt in der Kälte starke Quellung, beim Erwärmen Lösung zu einer etwas gelblichen, schäumenden Flüssigkeit. Dieselbe gibt bei der Eiweißkochprobe nach Zusatz von NaCl und Ansäuern mit Essigsäure deutlichen Niederschlag. Hellersche Probe: starke Ringbildung; Millon: stark positiv. Xantoproteinreaktion: positiv. Schwefelbleireaktion: positiv. Bei Gerbsäurezusatz nach Ansäuern mit 25proz. Essigsäure: starker Niederschlag. Biuretreaktion: stark positiv. Die Äther-Chloroformdampfextraktion entzieht also der Schilddrüse neben Fett- und Lipoidsubstanzen auch beträchtliche Eiweißmengen.

Etwa 1 g des Gesamtextraktes wird mit etwas Wasser zu einer feinen Emulsion verrieben und am 28. IV. der Zuchtschale der Gruppe c zugesetzt.

29. IV. Wasserwecshel.

2. V. In Gruppe b und c bleiben die Tiere in ihrem Längen- und Breitenwachstum hinter Gruppe a zurück, und zwar Gruppe c stärker als Gruppe b. Die Extremitätenanlagen zeigen vermehrtes Wachstum. Der Stoffwechsel scheint bei beiden Gruppen erhöht zu sein, da das Wasser in ihren Schalen trüber ist als bei der Kontrollgruppe.

3. V. Bei den Larven der Gruppe c haben sich die Erscheinungen während der letzten 24 Stunden außerordentlich verstärkt. Der Kopf ist verkürzt, eckig, der Leib eingesunken, verschmälert, der Schwanz

Tabelle 24.

Gruppe a: Kontrolle				Gruppe b: Thyreoideadialysat				Gruppe c: Thyreoidea-Extrakt durch Äther-Chloroformdämpfe			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge
26.5	10,0	5,8	16,5	25,0	8,9	5,0	16,1	12,1	6,6	4,5	5,5
27,5	9,8	5,6	17,7	25,7	8,6	4,9	17,1	13,0	6,9	4,2	6,1
28,0	9,9	5,2	18,1	26,0	9,0	5,0	17,0	13,5	7,9	4,6	5,6
29,0	10,5	5,9	18,5	27,0	9,0	5,0	18,0	13,9	7,0	4,5	6,9
29,1	9,6	6,0	19,5	27,3	9,2	5,1	18,1	14,0	7,4	4,5	6,6
29,4	9,9	5,5	19,5	27,6	9,9	5,9	17,7	14,9	7,4	4,2	7,5
29,7	10,2	5,7	19,5	28,3	9,6	5,5	18,7	15,0	7,4	4,4	7,6
30,0	10,4	5,8	19,6	29,2	9,5	5,6	19,7	15,5	7,4	4,2	8,1
33,6	10,5	6,1	23,1	29,6	9,1	5,3	20,5	15,6	8,6	4,9	7,0
33,6	11,2	5,5	22,4	32,5	10,5	5,6	22,0	16,5	7,6	4,5	8,9
29,6	10,2	5,7	19,4	27,8	9,3	5,3	18,5	14,4	7,4	4,4	7,0

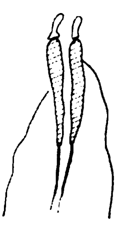
 

ist stark reduziert und der Stummel sieht infolge des Schwindens der Flossensäume dick und fleischig aus. Die hinteren Extremitäten sind stummelförmig. Bei Gruppe b ist nur Abmagerung und Wachstumsstillstand feststellbar.

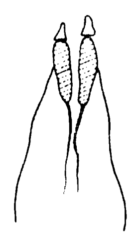
4. V. Sämtliche Larven werden photographiert; die bei der späteren Messung gewonnenen Resultate sind in Tabelle 24 verzeichnet.

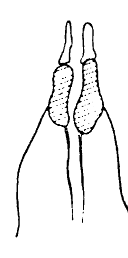
Die Kontrolltiere (Abb. 28), die größten der drei Gruppen, zeigen noch typische larvale Formen. Die hinteren Extremitätenanlagen bilden kleine, bohnenförmig gebogene Stummel, die der Körperwandung dicht anliegen. Ihre durchschnittliche Länge beträgt 0,7 mm. Die ziemlich kleine Leber wird durch die umfangreiche Darmspirale fast völlig verdeckt. Etwas besser ist der ventrale Teil der gut entwickelten Bauchspeicheldrüse zu sehen.

Die Larven der Gruppe b (Abb. 29) sind etwas kürzer; auch Länge und Breite des Rumpfes ist gegenüber dem Normalbefunde vermindert. Das Maul ist noch rein larval ausgebildet, wie auch die ganze Kopfform keine wesentlichen Abweichungen vom Kaulquappentypus aufweist. Die Extremitätenanlagen sind dagegen etwas größer und zugleich etwas weiter entwickelt als bei der Kontrollgruppe (Länge durchschnittlich 1,6 mm). Sie zeigen Gliederung in Oberschenkel-, Unterschenkel- und Fußanlage. Die Stummel stehen noch nicht abduziert. Am Schwanze treten noch keine Veränderungen hervor; die Schwanzbreite stimmt mit jener der Kontrolllarven überein (in beiden Fällen 4 mm). Das Darmrohr ist flach spiralig aufgerollt, jedoch ist die Zahl der Windungen gegenüber dem normalen Befunde vermindert. Das Darmrohrlumen ist noch sehr weit. Die Leber ist etwas größer als bei Gruppe a und auch etwas stärker pigmentiert. Das Pankreas zeigt dagegen keinen nennenswerten Unterschied.



Gruppe a


Gruppe b


Gruppe c

Textabb. 9.

Eine ganz bedeutende Verringerung der Maße ist bei Gruppe c (Abb. 30) eingetreten. Am stärksten ist die Verkürzung infolge eingreifender Reduktionsvorgänge natürlich am Schwanz, der nur mehr einen kurzen, fleischigen Stummel vorstellt (Breite des Schwanzes 1,9 mm gegen 4,0 mm normal). Aber auch Rumpflänge und Rumpfbreite sind erheblich verringert. Der Kopf ist besonders im Nasalteil verkürzt, jedoch nicht so stark wie bei den Jodothyrintieren des Versuches II. Seine Breite tritt infolge der Verschmälerung des Leibes stark hervor. Das Maul ist der Lippen, Papillen und Hornzähnchen beraubt. Der vollkommen zahnlose Unterkiefer ist etwas nach unten ausgebogen. Die Hinterbeine

sind weiter differenziert und größer als bei Gruppe a und b (Gesamtlänge: 2,4 mm). Die Oberschenkel stehen abduziert, die Fußanlagen, an denen die Zehen bereits sehr deutlich zu erkennen sind, liegen parallel der medianen Körperlängsachse. Die Vorderbeine sind noch bei keinem Tier durchgebrochen. Das stark verengte Darmrohr ist erheblich verkürzt. Leber und Gallenblase sind groß, das Pankreas dagegen klein und ganz nach rückwärts verlagert. Die Lungenanlagen erreichen infolge ihrer geringen Dehnung nur ein Drittel der bei Gruppe a und b zu beobachteten Größe. Das makroskopische Verhalten der Gonaden geht aus der Textabb. 9 hervor, in welcher die Umrißkonturen der Geschlechtsdrüsen je eines typischen Tieres von Gruppe a, b und c bei gleicher Vergrößerung gezeichnet sind. Die dazu gehörigen Maße finden sich in Tabelle 25. (Maßzahlen bei 28facher Vergrößerung.)

Tabelle 25.

Gruppe	Datum der Fixierung	Rechte Gonade		Linke Gonade	
		Länge	Breite	Länge	Breite
a	4. V.	25,0	3,5	26,0	3,0
b	4. V.	15,0	4,8	18,0	4,9
c	4. V.	15,6	4,7	17,5	6,5

Danach sind die Gonaden bei Gruppe a länger und schmäler als bei den zwei anderen Gruppen, bei welchen sie kürzer und dafür dicker sind. Dies ist besonders bei Gruppe c der Fall, so daß es also den Anschein hat, als ob die Entwicklung hier beschleunigt wäre. Eine geschlechtliche Differenzierung ist wenigstens äußerlich noch bei keiner Drüse mit Sicherheit erkennbar. Die Fettkörper sind bei allen Gruppen noch sehr unentwickelt, besonders bei Gruppe a.

5. V. Sämtliche Tiere der Gruppe c liegen morgens tot in der Schale. Bei keiner Larve sind die Vorderbeine durchgebrochen.

15. V. Zu Gruppe b wird nochmal ein durch Kochen eingeengtes Thyreoideadialysat zugesetzt (Gewinnung desselben wie am 12. IV).

16. V. Wasserwechsel.

25. V. Die Larven der Gruppe b sind durchschnittlich noch immer kleiner als jene der Kontrollgruppe. Die Kopfbildung ist bei der Mehrzahl der Dialysatlarven froschähnlicher als bei Gruppe a. Dagegen sind die Hinterbeine bei der überwiegenden Zahl der Kontrollarven weiter entwickelt und größer.

27. V. In Gruppe a sind bei einem Tier beide Vorderbeine durchgebrochen.

Desgleichen am 3. VI., 10. VI., 16. VI., 23. VI. und 27. VI.

Am 28. VI. werden die noch vorhandenen Tiere des Versuches gemessen (vgl. Tabelle 26).

Tabelle 26.

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe b: Thyreoideadialysat.		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
40,4	13,5	26,9	32,2	12,8	19,8
40,6	14,0	26,6	33,2	11,6	21,6
41,5	14,0	27,5	35,4	12,1	23,3
			35,5	12,1	23,4
			35,8	12,2	23,6
			39,4	13,4	26,0
			39,5	12,4	27,1
40,8	13,8	27,0	35,9	12,4	23,5

Die Larven der Gruppe b sind demnach noch immer etwas kleiner sowohl in Hinblick auf ihre Gesamt- wie auf ihre Rumpflänge. Indessen ist der Unterschied gegenüber Normaltieren lange nicht so groß, wie er bei Tieren zu sein pflegt, welche mit frischer oder gar mit getrockneter Schilddrüse gefüttert wurden, sind sie doch sogar noch ziemlich beträchtlich größer als die ungefähr gleichalten Dialysatlarven des Versuches II (vgl. Tabelle 22). Die drei noch lebenden Kontrollkaulquappen besitzen mittelgroße Hinterbeine. Die Oberschenkel stehen bei ihnen beinahe rechtwinklig abduziert, die Unterschenkel dagegen spitzwinklig adduziert. Pigmentierung, sowie Kopf- und Rumpfform entspricht noch dem Larvaltypus.

Die Tiere in Gruppe b zeigen dagegen durchgehends froschähnliche Pigmentierung, verkürzten Kopf, steilstehende Augen. Der Leib ist jedoch noch dick und rundlich. Die Hinterbeine zeigen die verschiedensten Ausbildungsstufen, von der 2 mm langen dem Schwanz noch anliegenden gegliederten Anlage an, bis zu gut differenzierten, abduziert stehenden Beinen. In allen Fällen steht jedoch ihre Entwicklung auch bei dem fortgeschrittensten Tier hinter Gruppe a zurück.

4. VII. In Gruppe b sind bei einem Tier beide Vorderbeine durchgebrochen. Das Tier unterscheidet sich äußerlich, außer daß es etwas kleiner ist, in keiner Weise von einem normal metamorphosierten (Maße siehe Tabelle 27).

6. VII. Metamorphose zweier Kontrolltiere.

7. VII. Metamorphose der letzten Tiere von Gruppe a.

10. VII. Metamorphose einer Larve von Gruppe b.

11. VII. Desgleichen am 11. VII, 20. VII. und 21. VII.

25. VII. Eine kurz vor der Vollendung der Metamorphose stehende Larve der Gruppe b liegt tot in der Schale. Die beiden Vorderbeine buchten die Haut bereits stark vor, ohne sie jedoch zu durchbrechen. Die Hinterbeine stehen in Sprungstellung, der Schwanz ist stark re-

duziert. Die Ausbildung der Bauchorgane entspricht makroskopisch dem normalen Befund.

Am 21. VIII. wird eine Dialysatlarve fixiert. Dieselbe besitzt noch rundliche kaulquappenartige Rumpfform bei froschartiger Kopf- und Rückenpigmentierung. Das Maul zeigt nur mehr rudimentäre Lippen, auf denen noch einzelne Papillen, aber keine Hornzähnchen mehr stehen. Auf Ober- und Unterkiefer finden sich dagegen noch ziemlich reichliche Hornreste. Die Hinterbeine sind ganz gut differenziert, aber ziemlich klein (Oberschenkel: 1, 5 mm; Unterschenkel 1, 5 mm; Fuß 2,0 mm). Die Muskulatur derselben ist schwächlich. Die Vorderbeine sind noch nicht durchgebrochen. Die Darmspirale ist umfangreich und stellenweise stark gedehnt. Die Leber ist sehr klein, wenig pigmentiert. Das Pankreas ist noch groß und von ventral her noch deutlich sichtbar. Die Lungenanlagen sind nicht entfaltet, aber ziemlich lang.

24. X. Das letzte von Gruppe b noch lebende Tier wird fixiert. Die Entwicklung und die äußere Form der Larve unterscheiden sich nur wenig von dem unter dem 21. VIII. gegebenen Befunde. Die Lippen sind noch etwas breiter und zeigen noch Reste von Epithelleisten, sowie einzelne Hornzähnchen. Die Vorderbeine liegen noch verdeckt, die Hinterbeine sind klein (Oberschenkel: 1,5 mm; Unterschenkel: 1,1 mm; Fuß 2,1 mm). Im Gegensatz zu dem Befunde bei Versuch II, Gruppe c, ist hier der zwischen rechtem und linkem Bein gelegene Flossensaum noch recht breit. Die Darmspirale ist infolge starker Dehnung des Darmrohres groß und umfangreich, doch ist die Länge des Rohres gegenüber normalen Verhältnissen erheblich verkürzt:

Tabelle 27.

Gruppe	Datum der		Rumpf-		Länge eines Hinterbeines		
	Metamorph.	Fixierung	länge	breite	Oberschenkel	Unterschenkel	Fuß
a	27. V.	27. V.	12,1	6,5	4,0	4,0	5,7
	3. VI.	3. VI.	11,9	6,7	4,3	4,1	5,9
	16. VI.	16. VI.	11,5	5,9	4,0	4,0	5,0
	23. VI.	23. VI.	11,4	6,7	3,4	3,8	5,2
	27. VI.	27. VI.	11,8	6,8	3,6	3,8	5,2
	6. VII.	6. VII.	12,2	7,0	5,0	4,5	6,7
	6. VII.	6. VII.	12,5	7,0	4,7	4,0	7,0
	7. VII.	7. VII.	12,0	6,3	4,2	4,2	5,0
b	4. VII.	4. VII.	10,5	6,3	4,0	3,6	5,0
	10. VII.	10. VII.	10,7	6,5	4,1	3,8	5,0
	11. VII.	11. VII.	11,2	6,1	4,5	4,0	5,1
	20. VII.	20. VII.	10,6	6,6	4,2	3,5	5,2
	21. VII.	21. VII.	10,4	6,4	4,4	4,0	5,1
	25. VII.	25. VII.	10,5	6,9	3,8	3,0	5,0
	—	21. VIII.	9,0	4,9	1,5	1,5	2,0
	—	24. X.	9,8	5,9	1,5	1,1	2,1

die Leber ist klein und wenig pigmentiert; das Pankreas ist dagegen recht groß. Die Lungenanlagen sind kurz und kompakt.

Zum Schlusse sind nun in Tabelle 27 die Längen- und Breitenmaße der metamorphosierten Tiere der Gruppe a und b zusammengestellt. Gleichzeitig sind bei jedem Tier auch noch die Längenmaße des rechten Hinterbeines beigefügt.

Es ergibt sich, daß die Dialysatlarven auch noch nach Vollendung der Metamorphose durchgehends etwas kleiner sind als die Normaltiere. Auch die Hinterbeine sind bei dieser Gruppe im Wachstum um einen geringen Betrag zurück. Bedeutend stärker sind natürlich die Größenunterschiede, wenn man die in der Entwicklung zurückgebliebenen Larven der Gruppe b zum Vergleiche heranzieht.

Zusammenfassung der hauptsächlichsten Ergebnisse des Versuches III: Das zu diesem Versuche verwendete Thyreoideadialysat rief während der ersten Wochen keine besonderen Erscheinungen hervor. Erst nach Wiederholung der Einwirkung kam eine geringe Beschleunigung in der Entwicklung der Extremitätenanlagen zum Ausdruck, die jedoch sehr bald wieder abnahm. Der Unterschied in der Wirkung beider Dialysate beruht wohl darauf, daß bei der Gewinnung des zur zweiten Fütterung von III b verwendeten Dialysates autolytische Prozesse stattgefunden hatten, wobei sich dialysierende, wirksame Verbindungen abspalten. Außerdem wurde der beim Einkochen des Dialysates sich bildende geringfügige Niederschlag (koagulierte Eiweißspuren ?) das erstemal abfiltriert, das zweitemal jedoch mit verfüttert. Auf diese Unterschiede muß auch wegen der Resultate späterer Versuche hingewiesen werden. Der Einfluß auf die äußere Körperform war gering. Das Wachstum wurde etwas gehemmt. Der Eintritt der Metamorphose wurde bei dem größeren Teil der Dialysatlarven gegenüber der Kontrollgruppe verzögert, bei dem Reste bis zum Abbruch des Versuches (beinahe 4 Monate nach der letzten Metamorphose in der Kontrollgruppe) völlig unterdrückt. Die metamorphosierten Dialysattiere stimmten in ihrer äußeren Form und in der Ausbildung ihrer Bauchorgane, soweit makroskopisch feststellbar, mit den Normaltieren überein. Nur ihre Rumpflänge, sowie die Länge der Extremitäten war um geringes kürzer. Die retinierten Larven der Gruppe b besaßen noch große, gut ausgebildete Darmspiralen. Die Hinterbeine waren mittelgroß, im übrigen aber normal entwickelt, zeigten also den bei Versuch II c beobachteten Zwergwuchs nicht. Ihr Äußeres entsprach einer Mischung von Frosch- und Kaulquappentypus.

Die Wirkung des Thyreoideadialysates zeigt somit im vorliegenden Versuch gegenüber den bei Versuch II c erhobenen Befunden deutliche Unterschiede. Diese Differenzen können nun entweder dadurch veranlaßt sein, daß das Dialysat, das für Gruppe b des Versuches III zur

Verwendung kam, vorher längere Zeit gekocht wurde, während das zu Versuch II c benützte Dialysat in unveränderter Form einwirkte. Ferner kann die Differenz darin ihre Ursache haben, daß bei der Herstellung des ersten Dialysates in Versuch II c als Dialysator eine tierische Membran (Schafblinddarm) benützt wurde, während bei Versuch III b ausschließlich Kollodiumhülsen gebraucht wurden. Dem Umstande, daß die Larven des Versuches III zu Beginn um einige Tage älter waren als in Versuch II, dürfte wohl kaum ursächliche Bedeutung für diese Differenzen zukommen. In einem Punkte stimmen die Ergebnisse beider Versuche völlig überein: nämlich darin, daß keines der Dialysate eine Beschleunigung der Metamorphose verursacht. Die Dialysate entfetteter Thyreoideasubstanz wirken also auf Kaulquappen anders als frische, getrocknete, nicht entfettete oder entfettete Schilddrüsensubstanz.

Wiederum verschieden ist die Wirkung des mit Äther-Chloroformdämpfen aus der frischen Schilddrüse gewonnenen Extraktes. Merkwürdigerweise verursachte der erste derartige Extrakt keine nennenswerten Erscheinungen, während der zweite Extrakt innerhalb weniger Tage eine sehr starke Beschleunigung der Extremitätenentwicklung zur Folge hatte. Gleichzeitig setzte ein äußerst starker Schwanz- und Rumpfabbau ein, verbunden mit Reduktion des Darmes und der Bauchspeicheldrüse. Die Geschlechtsdrüsen verkürzten und verdickten sich, ähnlich wie es auch bei normaler Metamorphose zu beobachten ist. Zu einem Durchbruch der Vorderbeine kam es dagegen nicht, da sämtliche Larven bereits 6 Tage nach der Einwirkung des zweiten Extraktes plötzlich abstarben. Die Wirkung desselben ist in eine Reihe mit jener der entfetteten Trockensubstanz und des Jodothyrins zu stellen, unterscheidet sich aber von beiden, wie aus einem Vergleich mit Versuch I f und II c zu ersehen ist, nicht unwesentlich, wenn man hierbei auch das verschiedene Alter der Tiere berücksichtigen muß.

Sehr auffallend ist die Differenz in der Wirkung des ersten und des zweiten Äther-Chloroformextraktes. Nun konnte ich zwar während meiner zahlreichen Versuche schon öfters beobachten, daß bei einer Reihe von Schilddrüsenpräparaten die Thyreoideawirkung oft erst nach der zweiten Fütterung in voller Stärke hervorbricht. (Bei Jodothyrin und Jodthyreoglobulin genügt allerdings auch eine einzige Fütterung, um die gewünschte Wirkung mit Sicherheit zu erzielen.) Bei dem vorliegenden Versuch sind die Unterschiede jedoch derartig, daß diese Erklärung nicht stichhaltig ist. Sie müssen daher darin begründet sein, daß die Gewinnung des ersten Extraktes bei gewöhnlichem Luftdruck, die des zweiten dagegen bei starkem Vakuum erfolgte. Der letztgenannte Extrakt enthält neben Fett- und Lipoidstoffen zu einem erheblichen Prozentsatz auch Eiweißstoffe, auf welchen, wie ein späterer Versuch noch beweisen wird, die Wirksamkeit des Präparates beruht.

Versuch IV.

Material: Rana-temporaria-Kaulquappen. Herkunft wie bei Versuch I (vgl. S. 105).

Beginn des Versuchs: 24. IV. 16. Alter der Tiere zu Anfang des Versuches also: 38 Tage.

Durchschnittliche Größe der Larven: Gesamtlänge: 23,0 m, Rumpflänge: 7, 5 mm.

Entwicklungsstadium: Typische, mittelgroße Kaulquappen, deren hintere Extremitätenanlagen als kleine weißliche Höcker mit freiem Auge gut sichtbar sind.

Anzahl der Tiere: 3 Gruppen zu je 8 Tieren.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle.
,, b: Thyreoideadialysat A
,, c: Thyreoideadialysat B.

Herstellung der Organpräparate: ca. 10 g Schilddrüsentrockensubstanz, welche nach dem bei Versuch I, S. 106 beschriebenen Verfahren mit Toluol, Alkohol und Äther entfettet worden war, werden mit 300 ccm destilliertem Wasser verrührt und ca. 6 Stunden lang auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Sodann wird zentrifugiert und das Zentrifugat durch einen großen geprüften Kollodiumschlauch 24 Stunden lang gegen langsam tropfendes destilliertes Wasser dialysiert (Apparatur wie bei Versuch III). Die Dialysatmenge beträgt nach Ablauf dieser Zeit etwa 3 Liter. Davon wird ein Drittel unverändert als Dialysat A für Gruppe b verwendet, während der Rest durch mehrstündiges Kochen auf 30 ccm eingeengt und als Dialysat B dem Zuchtwasser der Gruppe c durchgesetzt wird.

Aussehen und Reaktionen der Dialysate: Das Dialysat ist eine klare abiurete, ganz schwachgelblich gefärbte Flüssigkeit mit neutraler Reaktion. Das eingeengte Dialysat B ist stärker gelblich, aber ebenfalls ohne Trübung. Beim Kochen und Essigsäurezusatz bleiben beide Dialysate klar. Die Hellersche Salpetersäureprobe ist negativ, ebenso die Millonsche Reaktion und die Schwefelbleireaktion (auf Cystin). Beim Kochen mit Salpetersäure entsteht eine leicht gelbliche Färbung ohne Niederschlagbildung, die auf Natronlaugezusatz in Braun umschlägt. Bei Dialysat A bildet sich auf $AgNO_3$-Zusatz keine Trübung. Bei Dialysat B fällt dagegen ein feiner gelblich weißer Niederschlag aus, der sich in NH_3 bis auf eine schwache Trübung löst. Dieser Unterschied beider Dialysate beruht wohl darauf, daß bei Dialysat A die Fällung infolge der starken Verdünnung nicht sichtbar wird und sich dadurch dem Nachweis entzieht.

Am 26. IV., also nach 48stündiger Einwirkung, werden die Larven aus den Dialysaten in frisches Wasser übertragen. Von nun ab erfolgt

jeden zweiten bis dritten Tag Wasserwechsel. Im übrigen werden die Tiere sämtlicher Gruppen gleichmäßig mit Piscidin gefüttert.

Am 12. V. läßt sich zwischen den einzelnen Gruppen noch kein besonderer Unterschied erkennen. Gruppe b und c kommen neuerdings in Dialysate, die aus dem gleichen Ausgangsmaterial in analoger Weise wie am 24. IV. gewonnen worden sind. In Gruppe b tritt etwa 4 Stunden nach Beginn der Einwirkung eine Fältelung der Schwanzspitzen auf, die jedoch bis zum nächsten Tag wieder verschwindet.

13. V. Wasserwechsel.

15. V. Die Larven der Gruppen b und c kommen wiederum in entsprechende Dialysate.

16. V. Wasserwechsel. In den letzten Tagen haben sich zwischen Gruppe b und c einerseits und Gruppe a andererseits deutliche Unterschiede entwickelt. So sind die Kaulquappen in Gruppe b und c im Wachstum hinter der Kontrollgruppe zurückgeblieben, und zwar in Gruppe b etwas stärker als in Gruppe c. Auch die Rumpfform ist bei beiden etwas schlanker. Des weiteren läßt sich eine, allerdings nur ganz geringfügige Beschleunigung der Extremitätenentwicklung erkennen. Die Pigmentierung ist in beiden Gruppen noch vollkommen kaulquappenartig.

25. V. Die Unterschiede, welche in der Entwicklung der Extremitäten und in der äußeren Form der verschiedenen Versuchsgruppen bestanden, haben sich in den letzten Tagen wiederausgeglichen.

2. VI. Die Tiere in Gruppe b sind ungleichmäßig entwickelt. Ein Teil der Kaulquappen stimmt mit den Kontrollarven überein, ein anderer ist in der Entwicklung und im Wachstum zurückgeblieben. Das gleiche gilt von Gruppe c. Neuerdings Behandlung mit Dialysaten.

10. VI. In Gruppe c sind bei einem Tier beide Vorderbeine durchgebrochen.

Tabelle 28.

Gruppe a: Kontrolle				Gruppe b: Dialysat A				Gruppe c: Dialysat B			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Länge eines Hinterbeines	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Länge eines Hinterbeines	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Länge eines Hinterbeines
36,0	13,2	22,8	3,5	28,2	9,8	18,4	2,0	23,6	8,4	15.2	2,0
40,1	13,5	26,6	5,5	30,8	11,4	19,4	2,5	29,1	10,7	18,4	2,0
				34,1	12,2	21,9	2,5	33,1	11,8	21,3	2,5
				37,2	12,7	24,5	8,0	34,5	13,0	21,5	2,5
				40,0	13,0	27,0	9,0	38,5	13,6	24,9	9,0
								38,9	12,1	26,8	9,5
38,0	13,3	24,7		34,0	11,8	22,2		32,9	11,6	21,3	



11. VI. Desgleichen in Gruppe b.

13. VI. Metamorphose von zwei Tieren in Gruppe a und von einem Tier in Gruppe b.

Ferner am 15. VI., 18. VI., 20. VI. und 28. VI. Metamorphose je einer Kaulquappe der Kontrollgruppe. Am 27. VI. erfolgt bei einem Tier der Gruppe c der Durchbruch der Vorderbeine.

29. VI. Messung der noch lebenden Larven (vgl. Tabelle 28).

Von Gruppe a sind demnach nur noch zwei Tiere übrig, während die übrigen bereits metamorphosiert haben. Beide Tiere zeigen in ihrer Form, Pigmentierung, Maulbildung usw. noch ziemlich reinen Kaulquappentypus. Die größere Larve besitzt ganz gut entwickelte Hinterbeine, bei der kleineren sind sie noch etwas mehr zurück. In Gruppe b lassen sich zweierlei Typen unterscheiden. Die hinteren Extremitäten der beiden großen Larven (vgl. Tabelle) sind ziemlich lang und sehr weit entwickelt. Sie stehen bereits in Sprungstellung. Im übrigen gleichen die beiden Tiere normalen Kontrollkaulquappen. Die drei anderen kleineren Kaulquappen der Gruppe sind dagegen in Wachstum und Entwicklung stark zurückgeblieben. Der gleiche Unterschied besteht bei Gruppe c. Auch hier gleichen die beiden großen Larven Tieren, welche kurz vor Vollendung der Metamorphose stehen. Die retinierten Quappen dagegen haben noch völlig larvale Pigmentierung.

4. VII. Metamorphose eines Tieres der Gruppe c.

7. VII. Desgleichen in Gruppe b.

12. VII. Desgleichen in Gruppe c.

13. VII. Desgleichen in Gruppe a.

15. VII. Desgleichen in Gruppe b.

22. VII. In Gruppe a lebt noch ein Tier. Es besitzt bereits ziemlich große Hinterbeine (Länge eines Beines 7 mm). Von Gruppe b sind noch 3, von Gruppe c noch 4 Larven am Leben. Dieselben sind durchgehend kleiner als das Kontrolltier. Pigmentierung sowie Kopf- und Rumpfform ist noch ganz kaulquappenartig. Die Hinterbeine messen in zwei Fällen 5 mm, bei den übrigen Tieren jedoch nur 2—3 mm.

5. VIII. Eine Larve der Gruppe b ist sehr schwächlich und wird daher fixiert. Kopf- und Rumpfform, Pigmentierung, Maulbildung usw. sind noch vollkommen larval. Die Hinterbeine sind klein (2,5 mm), die Vorderbeine sind noch verdeckt. Die Leber ist sehr klein; das Pankreas ist dagegen ziemlich umfangreich. Der Dünndarm zeigt nur noch $1^1/_2$ Spiralwindungen; infolge sehr starker Dehnung seiner Wandung nimmt er jedoch den Platz einer gutausgebildeten Tellerspirale ein. Die Lungenanlage ist klein und nicht gedehnt.

21. VIII. Bei einem Tier der Gruppe b sind beide Vorderbeine durchgebrochen. Die Leber des Fröschchens ist mittelgroß, der Darm ist der Länge nach stark reduziert, das Lumen desselben ist jedoch noch



ziemlich weit. Im übrigen gleicht das Tier völlig einem normal metamorphosierten. — Gleichzeitig wird die letzte Larve der Gruppe b, welche noch stark zurückgeblieben ist, fixiert. Die Quappe besitzt noch ziemlich breite Lippen mit Epithelleisten, auf welchen — allerdings in verminderter Zahl — noch Hornzähnchen sitzen. Die Hornkiefer sind gut ausgebildet. Die Hinterbeine sind recht kümmerlich, der beide Beine trennende ventrale Flossensaum ist noch gut erhalten. Die Leber ist sehr klein. Die Darmspirale besteht noch aus $2^1/_2$ Windungen; das Lumen des Rohres ist ziemlich weit.

5. X. In Gruppe c ist eine Larve tot. Die äußere Form, sowie die Ausbildung der Bauchorgane entspricht dem Befunde, der unter dem 21. VIII. für das stark zurückgebliebene Tier der Gruppe b gegeben wurde.

9. X. Die noch lebenden Tiere des Versuches — eine Larve von Gruppe a und drei von Gruppe c — werden zur weiteren Untersuchung fixiert. Die Larve der Kontrollgruppe steht kurz vor Vollendung der Metamorphose. Die Hinterbeine sind vollkommen entwickelt, die Vorderbeine buchten die Hautdecke, die infolge ihrer Dicke dem Durchbruch anscheinend Schwierigkeiten macht, bereits stark vor. Darmspirale und

Tabelle 29.

Gruppe	Datum der		Gesamt-länge	Rumpf-		Schwanz-länge
	Metamorph.	Fixierung		länge	breite	
a	13. VI.	13. VI.	30,0	10,5	5,4	19,5
	13. VI.	13. VI.	34,5	12,1	6,5	22,4
	15. VI.	15. VI.	30,0	11,3	5,7	18,7
	18. VI.	18. VI.	31,5	11,5	6,0	20,0
	20. VI.	20. VI.	32,6	11,4	6,1	21,2
	28. VI.	28. VI.	32,5	12,0	6,5	20,5
	—	9. X.	35,7	15,0	9,4	20,7
b	11. VI.	11. VI.	31,0	10,8	5,6	20,2
	13. VI.	13. VI.	30,0	11,0	5,2	19,0
	7. VI.	7. VI.	33,0	11,6	5,8	21,4
	15. VII.	15. VII.	31,5	10,8	5,8	20,7
	—	5. VIII.	24,0	8,2	5,1	15,8
	21. VIII.	21. VIII.	29,0	11,8	6,1	17,2
	—	21. VIII.	24,1	8,0	4,9	16,1
c	10. VI.	10. VI.	31,0	11,0	6,0	20,0
	27. VI.	27. VI.	31,0	11,2	6,0	19,8
	4. VII.	4. VII.	28,5	10,8	5,8	17,7
	12. VII.	12. VII.	30,0	11,5	6,0	18,5
	—	5. X.	26,0	8,7	5,5	17,3
	—	9. X.	37,2	12,7	7,2	24,5
	—	9. X.	33,0	12,6	6,3	20,4
	—	9. X.	22,2	8,5	4,3	13,7

Pankreas sind noch ziemlich groß, die Leber ist mittelgroß. Die drei zurückgebliebenen Larven der Gruppe c besitzen erst kleine Hinterbeine; am Maul sind noch Lippen, Epithelleisten und Hornkiefer sichtbar. Die ganze Körperform ist larval. Das Pankreas ist umfangreich, ebenso die Darmspirale. Die Leber ist von mittlerer Größe.

In Tabelle 29 sind die Maße der metamorphosierten Tiere sowie der seit 10. VI. vor Vollendung der Metamorphose fixierten Larven zusammengestellt.

Danach ist die Rumpflänge und Rumpfbreite der metamorphosierten Tiere in sämtlichen Gruppen ziemlich gleich. Dagegen sind die nicht metamorphosierten Larven der Gruppen b und c im Wachstum beträchtlich zurückgeblieben. Die Metamorphose beginnt bei einem Teil der Tiere von Gruppe b und c ziemlich gleichzeitig mit jener der Normaltiere, zieht sich aber bei der Mehrzahl bedeutend länger hin, so daß ein Teil der Dialysattiere auch bei Abbruch des Versuches jener Entwicklungsstufe noch fernsteht.

Zusammenfassung der Resultate des Versuches IV: Nach mehrmaliger Behandlung mittelgroßer Kaulquappen mit einem Dialysate, das durch Dialyse eines aus getrockneter und entfetteter Schilddrüse gewonnenen wässerigen Extraktes durch einen Kollodiumsack erhalten wurde, läßt sich eine geringfügige kurzdauernde Beschleunigung der Extremitätenentwicklung beobachten. Gleichzeitig bleibt auch das Wachstum etwas zurück. Nach kurzer Zeit gleichen sich die Erscheinungen jedoch wieder vollkommen aus, so daß die metamorphosierten Dialysattiere in Größe und äußerer Form sich von gleichweit entwickelten Kontrolltieren nicht unterscheiden. Eine Beschleunigung der Metamorphose wurde durch die Dialysateinwirkung nicht erreicht. Daß von Gruppe b und c je eine Kaulquappe einige Tage früher metamorphosierte als die erste Kontrollarve, darf nicht einer besonderen beschleunigenden Wirkung der Dialysate zugeschrieben werden, da im Gegenteil bei der Mehrzahl der Dialysatlarven die Metamorphose recht lange hinausgeschoben wurde. Ja ein Teil der Larven kam trotz der langen Versuchsdauer überhaupt nicht mehr zur Metamorphose. Dem Dialysat kommt in diesem Versuch daher eher ein metamorphosehemmender Einfluß zu. Es unterscheidet sich demnach erheblich von der Wirkung frischer oder getrockneter Drüsensubstanz. Die retinierten Larven bleiben im allgemeinen in ihrem Wachstum zurück; besonders ist auch das Wachstum der Hinterbeine stark gehemmt. Von den Bauchorganen fällt bei diesen Larven besonders die Leber durch ihre geringe Größe auf, während das Pankreas gut entwickelt ist. Die Darmlänge ist verkürzt, wogegen das Rohrlumen infolge starker Dehnung der Wandung sehr weit ist.

Mehrstündiges Kochen beeinflußte die Wirkung des Dialysates nicht wesentlich.



Versuch V.

Material: Rana-temporaria-Kaulquappen. Herkunft wie bei Versuch I (vgl. S. 105).

Beginn des Versuches: 1. V. 16. Alter der Tiere zu Anfang des Versuches also: 44 Tage.

Durchschnittliche Größe der Larven: Gesamtlänge: 18,5 mm; Rumpflänge: 6,8 mm, Rumpfbreite: 4,3 mm.

Entwicklungsstadium: Typische Kaulquappen mit gut sichtbaren, 0,4 mm messenden länglichen Extremitätenanlagen.

Anzahl der Tiere: 7 Gruppen zu je 10 Tieren.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle.

„ b: 0,1 g entfettete Thyreoideatrockensubstanz (Präparat I)

„ c: 0,1 g eingetrocknetes Thyreoideadialysat (Präparat II)

„ d: 0,1 g entfettete Thyreoideatrockensubstanz nach 8tägiger Dialyse und nachheriger Koagulation durch Alkohol (Präparat III)

„ e: 0,1 g jodiertes Serumalbumin (Präparat IV)

„ f: 0,1 g Jodipin (Merck, Darmstadt)

„ g: 0,1 g Jodothyrin (Bayer, Elberfeld).

Herstellung der Organpräparate: Präparat I: 15 Pferdeschilddrüsen werden in der auf S. 106 beschriebenen Weise zerkleinert, getrocknet und extrahiert. Die nach dieser Methode entfettete Substanz stellt ein leicht staubendes hellbraunes Pulver dar. 0,1 g davon werden mit etwas Wasser verrieben und in die Schale der Gruppe b geschüttet.

Präparat II: Ein Teil des Präparates I wird mit 100 ccm destilliertem Wasser aufgeschwemmt, mehrere Stunden lang geschüttelt und in der auf S. 145 geschilderten Weise gegen tropfendes destilliertes Wasser durch einen geprüften Kollodiumschlauch dialysiert. Die Dialysatmenge beträgt nach 24 Stunden etwa 3 Liter; sie wird bei 30—35° C im Vakuum auf wenige Kubikzentimeter eingeengt. Dabei wird nach der von Abderhalden (Abwehrfermente 1913, S. 174 u. f.) angegebenen Methode verfahren. Die vollständige Eintrocknung des Dialysates erfolgt dann im Vakuumexsiccator über H_2SO_4 und Stangenätznatron. Die eingetrocknete Masse stellt eine schwach gelblich gefärbte, durchscheinende spröde Substanz dar, welche in Wasser leicht löslich ist. 0,1 g der Trockensubstanz werden in etwas Wasser gelöst und dem Wasser der Gruppe c zugesetzt. In einer 1 proz. Lösung läßt sich mittels der üblichen chemischen Reaktionen kein Eiweiß nachweisen (Kochprobe, Hellersche Probe, Alménsches Reagens, Ferrocyankalium).

Präparat III: Die Drüsensubstanz, welche das als Präparat II be-



zeichnete Dialysat geliefert hat, wird noch weitere 7 Tage gegen ziemlich rasch tropfendes destilliertes Wasser dialysiert. Sodann wird der im Kollodiumsack befindliche Rückstand abgegossen, mit dem mehrfachen Volumen 80 proz. Alkohols versetzt und abgenutscht. Das Abnutschen geht nur äußerst langsam vor sich. Um das Eintreten von Fäulnis zu vermeiden, wird mit Toluol überschichtet. Nach etwa 24 Stunden ist die wässerig-alkoholische Flüssigkeit abfiltriert. Das über dem Rückstand stehende Toluol wird abgegossen; sodann wird derselbe in absolutem Alkohol geschüttelt und nochmals filtriert. Der Prozeß geht nunmehr rasch und leicht vonstatten. Nach mehrmaliger Wiederholung wird Äther zugesetzt und scharf abgesaugt. Der so getrocknete Rückstand hat weißlich-gelbliche Farbe. 0,1 g der Substanz werden für Gruppe d verwandt. Bei dieser Behandlung tritt natürlich eine Koagulation der Eiweißsubstanzen ein, welche bei Präparat I noch fehlt, da die Entfettung im Wiechowskischen Apparat nicht koagulierend wirkt.

Präparat IV. Mehrere Gramm von krystallisiertem Serumalbumin (Merck) werden in der im Handbuch für biochemische Arbeitsmethoden (Bd. II, S. 463) angegebenen Weise jodiert. Die Mengenverhältnisse werden durch nachfolgende Formel ausgedrückt:

10 g Serum albumin + 5 g J + 8 g JK + 0,2 g KJO_3 + 500 ccm H_2O. Diese Mischung bleibt unter häufigem Umschütteln bei einer Temperatur von 40° C stehen. Am zweiten Tag tritt ein ziemlich voluminöser dunkelbrauner Niederschlag auf. Am vierten Tag wird abgenutscht und der Rückstand mit destilliertem Wasser bis zur Jodfreiheit der Waschflüssigkeit gewaschen. Der nunmehr hellgelbe feine Niederschlag wird dann in ammoniakalischem Wasser gelöst und mit verdünnter Essigsäure wieder ausgefällt. Der Vorgang wird noch einige Male zur Reinigung des Präparates wiederholt. Sodann wird der Niederschlag auf Seidenfilter mit destilliertem Wasser, mit 96 proz. Alkohol und zuletzt mit Äther gewaschen. Schließlich wird die Substanz bei 40° C getrocknet. Auch hiervon werden 0,1 g für Gruppe e verwendet.

Für Gruppe f und g kommen die käuflichen, im Handel befindlichen Präparate in Anwendung.

Die erste Fütterung erfolgt am 1. V. Nach 24 Stunden werden alle Larven in reines Wasser übertragen, das nach einigen Stunden nochmals gewechselt wird.

Am 4. V. treten bei einzelnen Gruppen bereits verschiedene Erscheinungen auf, die am folgenden Tage sich zu ganz charakteristischen Veränderungen verdichtet haben. Die Larven der Gruppe b (entfettete Schilddrüsentrockensubstanz) und g (Jodothyrin) zeigen nämlich bereits starke Thyreoideawirkung, die sich wie gewöhnlich in Reduktion der Schwanzspitze, Verschmälerung des Rumpfes und beschleunigter Extre-



Tabelle 30.

Gruppe a: Kontrolle				Gruppe b: Entfett. Schilddrüsentrockensubstanz				Gruppe c: Thyreoideadialysat				Gruppe d: Entfettete dialysierte Thyreoideasubstanz				Gruppe g: Jodothyrin			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge
21,5	8,0	5,1	13,5	13,7	6,5	4,0	7,2	21,3	7,9	4,7	13,4	12,7	6,5	4,6	6,2	10,7	5,6	4,9	5,1
22,5	9,4	5,6	13,1	13,7	7,0	5,0	6,7	22,0	7,6	4,9	14,4	12,9	6,0	4,0	6,9	11,6	5,6	4,9	6,0
22,6	9,0	6,0	13,6	14,6	6,6	4,1	8,0	22,0	7,7	5,0	14,3	13,0	6,4	4,1	6,6	12,5	6,2	4,1	6,3
22,6	9,2	6,5	13,4	15,2	7,0	4,4	8,2	22,2	8,0	5,0	14,2	13,6	7,2	5,0	6,4	12,7	6,4	4,4	6,3
22,6	8,3	5,0	14,3	15,4	6,7	4,2	8,7	22,5	8,6	5,3	13,9	14,0	6,5	4,5	7,5	12,7	6,4	4,5	6,3
24,0	9,5	6,1	14,5	16,0	7,2	4,5	8,8	23,5	8,4	5,4	15,1	14,5	7,0	4,4	7,5	12,8	6,2	3,5	6,6
24,4	8,5	5,1	15,9	16,7	7,1	4,3	9,6	24,1	8,5	5,0	15,6	14,6	7,1	5,0	7,5	13,0	6,2	3,6	6,8
26,0	10,2	6,5	15,4	16,9	7,5	4,5	9,4	25,0	8,4	5,0	16,6	16,1	7,4	4,6	8,7	13,5	6,5	4,0	7,0
28,0	10,4	6,1	17,6	17,0	6,8	4,5	10,2	25,9	9,1	5,4	16,8					13,5	6,6	4,2	6,9
											.					14,5	6,9	4,8	7,6
23,8	9,2	5,8	14,6	15,4	6,9	4,4	8,5	23,1	8,2	5,1	14,9	13,9	6,8	4,5	7,1	12,7	6,2	4,3	6,5

mitätenentwicklung äußert. Die Stärke der Reduktion ist bei Gruppe b und d ungefähr gleich, bei Gruppe g ist sie etwas stärker. Die Larven von Gruppe c (Schilddrüsendialysat), e (Jodeiweiß) und f (Jodipin) stimmen mit den Kontrollarven völlig überein.

6. V. Die Gruppen a, b, c, d und g werden photographiert und gemessen. Die Larven in Gruppe e und f gleichen völlig den Kontrolltieren, so daß wegen Zeitmangel auf das Photographieren verzichtet wird. Die Messungsresultate (vgl. Tabelle 30) ergeben, daß die Jodothyrintiere (Gruppe g) die stärksten Reduktionserscheinungen aufweisen. Sowohl Rumpf- wie Schwanzmaße sind hier am niedrigsten. Aber auch bei Gruppe b und d haben sehr intensive Einschmelzungsvorgänge stattgefunden, bei Gruppe d in fast noch stärkerem Maße als bei Gruppe b. Die Larven der Gruppe c stimmen dagegen mit den Kontrollkaulquappen bis auf einen geringen Unterschied in der Rumpfgröße überein. Dementsprechend steht auch das Äußere der erstgenannten drei Gruppen (b, d und g) in scharfem Gegensatz zu den übrigen (vgl. auch Abb. 31: Gruppe a; Abb. 32: Gruppe b; Abb. 33: Gruppe c; Abb. 34: Gruppe d; Abb. 35: Gruppe g). Bei den Larven der Gruppe b und d ist das Maul vollkommen zahnlos, die Lippen sind zu ganz schmalen Säumen reduziert. Der Schädel ist kurz und breit, froschähnlich geformt; der Leib ist schmal, stark eingezogen, die Wirbelsäule dagegen kyphotisch gekrümmt. Die hinteren Extremitäten haben Stummelform mit geringer Differenzierung. Sie sind länger als bei Gruppe c, e, f und a. Die Vorderbeine sind noch nicht durchgebrochen. Am Schwanz haben sich die Reduktionsvorgänge seit dem vorhergehenden Tag noch bedeutend verstärkt. Der Darm ist erheblich ver-

kürzt, die Leber ist mittelgroß, die Gallenblase ist sehr stark gefüllt. Das Pankreas ist dem Normalbefund gegenüber verkleinert. Bei den Jodothyrintieren sind diese Erscheinungen noch stärker. Die Lippen sind hier fast völlig verschwunden, wodurch der U-förmig nach unten gebogene Unterkieferknorpel noch auffälliger hervortritt. Die fast unpigmentierten hinteren Extremitäten sind ebenfalls stummelartig, aber weniger differenziert, zugleich aber stärker abduziert als bei Gruppe b. Die Vorderbeine sind auch hier noch nicht durchgebrochen. Der Entwicklungszustand der Bauchorgane stimmt mit dem bei Gruppe b und d gegebenen überein.

Ganz im Gegensatze dazu weisen die Larven der Gruppen c, e und f ebenso wie die Kontrollgruppe noch vollkommen larvalen Charakter auf. Das Maul zeigt breite Lippen mit Papillen, Hornhäkchen und Hornkiefer, die noch kleinen unentwickelten Extremitätenanlagen liegen dem Körper dicht an, Kopf- und Rumpfform sind rein larval, am Schwanze lassen sich keine Einschmelzungsvorgänge feststellen. Die Darmspirale ist außerordentlich umfangreich (3—5 Windungen). Das Pankreas ist sehr groß. Die Leber hat dagegen nur geringen Umfang.

Am 7. V. sind alle Larven der Gruppen b, d und g tot. Bei keinem dieser Tiere ist es zu einem Durchbruch eines Vorderbeines gekommen. In Gruppe c sind die Hinterbeine etwas größer und weiter entwickelt als bei Gruppe a.

15. V. Die Gruppen c, e und f unterscheiden sich hinsichtlich Körperform und Pigmentierung kaum von der Kontrollgruppe. Die Hinterbeine sind bei Gruppe c und in geringerem Maße auch bei Gruppe e, weiter entwickelt als bei den übrigen.

23. V. Die Larven der Gruppe e und f sind sehr dunkel pigmentiert; sie sehen schwächlich aus. Bei Gruppe f ist der Leib leicht eingezogen, die Rumpfform etwas schlanker. In der Entwicklung der Extremitäten ist jedoch keine Beschleunigung nachzuweisen.

11. VI. Metamorphose dreier Kontrolltiere.

20. VI. Bei zwei Tieren der Gruppe a brechen die Vorderbeine durch.

Am 27. VI. wird der Versuch abgebrochen. Die noch lebenden Larven der Kontrollgruppe zeigen noch ziemlich kurze Hinterbeine, von etwa 4—5 mm Länge. Die Körperform, die Maulbildung, Entwicklung der Bauchorgane usw. ist noch typisch larval. Eine Larve ist schwächlich und stark zurückgeblieben. Bei ihr ist die Zahl der Hornzähnchen vermindert; ob der Grund hierfür in einer Rückbildung oder geringeren Entwicklung zu suchen ist, kann makroskopisch nicht entschieden werden. Jedenfalls ist der übrige Entwicklungsstand des Tieres noch rein larval. Ebenfalls völlig larvalen Charakter zeigen die Kaulquappen der Gruppen e und f. Ganz geringe Anzeichen einer beschleunigten Entwicklung sind bei einem Teil der Larven in Gruppe c



zu erkennen. Sie äußern sich in einer Abnahme der Zahl der Hornzähnchen, einer leichten Verschmälerung der Schwanzflossen und einer geringen Verkürzung des Dünndarms. Bei dem anderen Teil der Gruppe fehlen jedoch auch diese Erscheinungen. Hinsichtlich der Entwicklung der Extremitäten sowie hinsichtlich der Körpergröße bestehen zwischen den Gruppen a, c, e und f keine wesentlichen Unterschiede.

Zusammenfassung der Hauptergebnisse des Versuches V: Eine einmalige Fütterung 44tägiger Rana-temporaria-Kaulquappen mit 0,1 g entfetteter Schilddrüsentrockensubstanz hatte zur Folge, daß bei den Tieren rasche Entwicklungsbeschleunigung und starker Abbau von Körpersubstanz eintrat. 6 Tage nach Beginn der Fütterung aber lagen sämtliche Tiere der Gruppe tot in der Zuchtschale, ohne daß es zu einem Durchbruch der Vorderbeine gekommen wäre. Dagegen war der Schädel froschähnlich, das Maul ohne Lippen und Zähnchen, der Schwanz zu einem kurzen dicken Stummel zusammengeschmolzen, die Hinterbeine klein, aber gut differenziert, das Darmrohr verkürzt, das Pankreas verkleinert: lauter Erscheinungen die einer Beschleunigung der Entwicklung entsprechen. Das gleiche war bei jenen Gruppen der Fall, welche mit Jodothyrin oder mit entfetteter Schilddrüsensubstanz gefüttert wurden, welche einer 8tägigen Dialyse unterworfen und hierauf durch 80 proz. Alkohol koaguliert worden war. Da die Wirkung des letztgenannten Präparates in keiner Weise jener des getrockneten und entfetteten Ausgangsmaterials unterlegen war, so wird dadurch bewiesen, daß der entfetteten, getrockneten, aber sonst unveränderten Schilddrüsensubstanz auch durch langdauernde Dialyse durch Kollodiumsack der wirksame, die typische Entwicklungsbeschleunigung hervorrufende Bestandteil in nennenswerter Menge nicht entzogen wird. Die Körpersubstanz abbauende Wirkung des Jodothyrins übertraf noch jene, welche durch die Schilddrüsensubstanz erzielt wurde. Dagegen trieb letztere die Entwicklung der Extremitäten etwas weiter.

Das Dialysat rief dagegen nur ganz geringe Wirkung hervor. Der Eintritt der Metamorphose wurde jedenfalls nicht beschleunigt. Die Mehrzahl der Larven war vielmehr beim Abbruch des Versuches in der Entwicklung noch recht weit zurück, während mehrere Kontrolltiere ihre Metamorphose schon längere Zeit vollendet hatten. Ähnliche geringe Wirkung hatten Jodipin (Gruppe f) sowie das jodierte Serumalbumin (Gruppe e). Bei den Tieren der letztgenannten Gruppen fiel die dunkle Pigmentierung auf.

Versuch VI.

Material: Rana-temporaria-Larven. Dieselben wurden in einem großen bepflanzten Aquarium aus einem Laichballen gezüchtet, der am 24. III. 16 von einem frisch eingefangenen Pärchen abgelegt worden war.



Beginn des Versuches: Alter der Tiere zu Anfang des Versuches also: 16 Tage.

Größe der Larven: Gesamtlänge: 13,0 mm; Rumpflänge: 5,0 mm; Rumpfbreite: 3,0 mm.

Entwicklungsstadium: Die äußeren Kiemen sind seit einem Tag überwachsen. Die Kloakenmembran ist eben durchgebrochen. Die Anlagen der hinteren Extremitäten sind noch nicht sichtbar.

Anzahl der Tiere: 5 Gruppen zu je 12 Larven.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle.
,, b: Ultrafiltrat eines wässerigen Extraktes aus entfetteter Schilddrüse (Präparat I)
,, c: Ultrafiltrat eines wässerigen Extraktes aus frischer Schilddrüse (Präparat II)
,, d: enteiweißter wässeriger Extrakt von frischer Schilddrüse (Präparat III).
,, e: wässeriger Extrakt aus entfetteter Schilddrüse (Präparat IV).

Herstellung der Extrakte: Präparat I: Mehrere Schilddrüsen werden nach der auf S. 106 angegebenen Vorbereitung mehrere Tage im Wiechowskischen Apparat mit Toluol und absol. Alkohol erschöpfend extrahiert. Das trockene, fahlbraune, feine Pulver wird mit ca. 200 ccm sterilem destilliertem Wasser verrieben und unter Zusatz von etwas Chloroform 24 Stunden unter öfterem Schütteln digeriert. Am folgenden Tag wird der ziemlich konzentrierte wässerige Extrakt scharf abzentrifugiert. Von dem klaren, gelblich-rötlichen, dickflüssigen Zentrifugat, das sämtliche Eiweißreaktionen gibt und als Präparat IV für Gruppe e verwendet wird, werden etwa 30 ccm durch eine dünne Eisessigkollodiumhülle ultrafiltriert. Dabei kam der von L. Michel (1913) angegebene Apparat zur Verwendung. Auch die Kollodiumhüllen wurden nach den Angaben des genannten Verfassers hergestellt. Der zur Verwendung kommende Druck betrug 20—27 cm einer Quecksilbermanometersäule. Bei Anwendung dieser Methode wurden im Verlaufe von etwa 12 Stunden ungefähr 20 ccm eines vollkommen klaren, nur ganz schwach gelblich gefärbten, neutral reagierenden Filtrates von süßlichem Geschmack gewonnen. Reaktionen des Filtrates: Eiweißkochprobe bei schwachsaurer Reaktion: —; Biuret: —; Xanthoprotein: —; Almén: —; Cystein: —; Ammonsulfat: keine Trübung; Zusatz von verdünnter schwachblauer $CuSO_4$-Lösung bei alkalischer Reaktion: prachtvolle tiefblaue Färbung, welche auch beim Erwärmen bestehen bleibt. Zusatz von Ferrichlorid: braunrote Färbung ohne Niederschlag. Ninhydrinreaktion: +.

Präparat II: Mehrere frische Pferdeschilddrüsen werden mit dem Latapieschen Apparat zerquetscht. Der Organbrei wird mit 200 ccm



sterilem destilliertem Wasser übergossen und nach Zusatz von etwas Chloroform 24 Stunden lang unter öfterem Schütteln digeriert. Sodann wird abzentrifugiert und das schwach opalescente Zentrifugat, das alle Eiweißreaktionen gibt, in der bei der Herstellung des Präparates I geschilderten Weise ultrafiltriert. Das klare, schwach gelblich gefärbte Ultrafiltrat gibt folgende Reaktionen:

Eiweißkochprobe (bei schwachsaurer Reaktion): —; bei Zusatz von Neutralsalzen keine Trübung oder Fällung; Almén: —; Zusatz von Mineralsäuren: keine Trübung; Biuret: —; Millon: —; Xanthoprotein: —; Cystein: —; Reaktionen bei $CuSO_4$- und bei Ferrichloridzusatz wie bei Präparat I. Ninhydrinreaktion: +.

Präparat III: Mehrere Pferdeschilddrüsen werden zerquetscht, mit destilliertem Wasser versetzt und 24 Stunden lang unter Schütteln extrahiert. Sodann wird unter Zusatz von etwas $MgSO_4$ mit verdünnter Essigsäure angesäuert und so lange eine 10proz. wässerige Gerbsäurelösung zugefügt, bis sich Zentrifugatproben bei Gerbsäurezusatz nicht mehr trüben. Nach 24stündigem Stehen wird abzentrifugiert, das klare, schwach gelblich gefärbte Zentrifugat nochmals filtriert und so lange mit heißgesättigter Bariumhydratlösung versetzt, bis der Schaum der Flüssigkeit rötlich wird und diese Farbe auch nach Schütteln nicht mehr verliert. In der Flüssigkeit, die sich dabei grünlich färbt, entsteht ein reichlicher Niederschlag von Bariumtannat. Nach Abnutschen der Ausfällung und Auswaschen des Niederschlages wird das Filtrat mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert. Nach Abfiltrieren des ausfallenden $BaSO_4$ wird das klare, schwach gelblich gefärbte Filtrat im Vakuum bei 37° C eingeengt. Die eingeengte Flüssigkeit gibt keine Eiweißreaktion. Die bei Zusatz von Eisenchlorid entstehende schwarzgrüne Fällung zeigt an, daß noch Gerbsäurereste in der Flüssigkeit sind.

Präparat IV: Siehe unter Präparat I. Zur Befreiung von Chloroformspuren wird der Extrakt vor der Verwendung auf einige Stunden in einen mit Paraffin beschickten Vakuumexsiccator gestellt.

Von diesen Extrakten werden am 9. IV. je 10 ccm in die Schalen der einzelnen Versuchsgruppen gegossen. Das Wasser der Gruppe d färbt sich nach kurzer Zeit grünlich, später bräunlich.

11. IV. Wasserwechsel. Das Wasser in Schale b, c und e ist ziemlich trüb.

12. IV. Die Larven der Gruppe d sind dunkler pigmentiert als die der anderen Gruppen. Sie sind auch etwas kleiner als in Gruppe a, jedoch ist der Unterschied nicht bedeutend. Die Entwicklung stimmt bei den Kaulquappen der Gruppen b, c und d mit jener der Kontrolltiere völlig überein. Die Larven der Gruppe e, welche sehr zahlreiche silberglänzende Pigmentzellen besitzen, sind dagegen deutlich weiter



Tabelle 31.

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe b: Ultrafiltrat von entfetteter Thyreoidea			Gruppe c: Ultrafiltrat von frischer Thyreoidea			Gruppe d: Enteiweißter Thyreoideaextrakt			Gruppe e: Wässerig. Extrakt aus frischer Thyreoidea		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
16,5	6,1	10,4	17,2	7,0	10,2	16,0	6,5	9,5	16,0	6,2	9,8	15,5	5,5	10.0
17,0	6,7	10,3	17,5	6,0	11,5	16,8	6,5	10,3	16,0	6,2	9,8	15,5	5,5	10.0
17,0	6,8	10,2	17,8	7,0	10,8	17,6	6,8	10,8	16,0	5,8	10,2	15,5	5,2	10,3
17,0	6,8	10,2	18,0	6,8	11,2	18,0	6,8	11,2	1,65	6,5	10,0	15,5	5,5	10,0
17,2	6,2	11,0	18,0	6,9	11,1	18,0	7,0	11,0	16,5	6,2	10,3	16,0	6,0	10,0
17,5	6,8	10,7	18,0	6,3	11,7	18,1	7,5	10,6	16,8	6,5	10,3	16,0	5,8	10,2
17,5	6,9	10,6	18,1	7,0	11,1	18,2	6,8	11,4	16,8	6,1	10,7	16,0	5,7	10,3
17,8	6,5	11,3	18,5	6,7	11,8	18,2	7,0	11,2	17,0	5,9	11,1	16,0	5,9	10,1
17,8	6,5	11,3	19,2	7,0	12,2	18,5	7,2	11,3	17,0	6,5	10,5	16,2	6.0	10,2
17,8	6,9	10,9	19,3	7,6	11,7	18,7	7,0	11,7	17,0	6,0	11,0	16,5	5,1	11,4
18,0	6,2	11,8	19,5	7,2	12,3	20,0	7,1	12,9	17,2	6,5	10,7			
17,3	6,6	10,7	18,3	6,9	11,4	18,0	6,9	11,1	16,6	6,2	10,4	15,9	5,6	10,3

entwickelt. Sie besitzen größere Extremitätenstummel. Ferner sind die Hornzähnchen bei ihnen kleiner und spärlicher.

14. IV. Extraktfütterung wie am 9. IV. Die Tiere der Gruppe e bleiben im Wachstum zurück. Der Rumpf der Larven verschmälert sich.

15. IV. Wasserwechsel. Zu Gruppe b und c neuerdings Ultrafiltrate (je 10 ccm), zu Gruppe d 10 ccm des enteiweißten Extraktes.

17. IV. Wasserwechsel. Messung der einzelnen Tiere mit dem Zirkel (vgl. Tabelle 31).

Aus dieser Messung geht deutlich hervor, daß das Wachstum in den beiden mit den Ultrafiltraten behandelten Gruppen gegenüber den Kontrolltieren etwas vermehrt ist. Die mit dem enteiweißten Extrakt behandelten Larven sind dagegen in der Größe etwas zurückgeblieben. Noch stärker ist die Hemmung in Gruppe e (wässeriger Thyreoideaextrakt). In der Ausbildung der Extremitätenanlagen, welche mit der Lupe als flache, längliche, der Körperoberfläche dicht anliegende, etwa 1 mm lange Erhebungen zu erkennen sind, besteht zwischen der Kontrollgruppe und Gruppe b, c und d kein wesentlicher Unterschied. Auch die übrige larvale Entwicklung stimmt bei den vier Gruppen völlig überein. Bei den Larven der Gruppe e sind die Extremitätenanlagen dagegen schon stummelartig. Das distale Ende ist kolbig verdickt. Ihre Länge beträgt etwa 2 mm. Der Rumpf der Tiere ist bedeutend schmäler als bei den Larven der anderen Gruppen, an der Schwanzspitze zeigt sich eine verstärkte Pigmentierung, die Breite der Schwanzflossensäume ist zurückgegangen.

22. IV. Die Gegensätze zwischen Gruppe e und den übrigen verschärfen



sich immer mehr. Man vergleiche dazu die Photographien Abb. 36: Kontrolle (Gruppe a); Abb. 37: Ultrafiltrat aus entfetteter Schilddrüse (Gruppe b); Abb. 38: Ultrafiltrat aus frischer Schilddrüse (Gruppe c); Abb. 39: enteiweißter Schilddrüsenextrakt (Gruppe d); Abb. 40: wässeriger Schilddrüsenextrakt (Gruppe e). Die Tiere der Gruppe e sind seit der letzten Messung noch etwas kleiner geworden (vgl. auch Tabelle 32). Der Leib ist seitlich eingefallen, läuft nach hinten spitz zu, an der Schwanzspitze treten Anzeichen einer Reduktion auf. Die hinteren Extremitätenstummel stehen seitlich abduziert. Die Hornzähnchen sind vermindert. Die Tiere der übrigen Gruppen zeigen dagegen rein larvalen Typus. Die Größendifferenz zwischen Gruppe d und a hat sich beinahe ausgeglichen.

6. V. Zwischen Gruppe a—d bestehen keine wesentlichen Unterschiede. Die Tiere von Gruppe e sind immer noch sehr klein.

23. V. In Gruppe a hat ein Tier die Metamorphose beendet. Am folgenden Tage werden sämtliche Larven photographiert. Die Kaul-

Tabelle 32.

Gruppe e: Maße am 22. IV.				Gruppe e: Maße am 24. V.				Gruppe a: Maße am 22. V.				Gruppe a: Maße am 24. V.			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge
14,0	5,0	3,0	9,0	16,7	6,1	4,1	10,6	19,0	7,0	4,5	12,0	31,1	10,6	6,4	20,5
14,1	5,0	3,1	9,1	19,5	6,6	4,3	12,9	19,1	7,3	4,6	11,8	32,1	11,0	6,5	21,1
14,1	5,5	3,2	8,6	19,8	7,0	4,1	12,8	20,0	7,0	4,2	13,0	32,5	11,5	6,5	21,0
14,8	5,1	3,2	9,7	22,0	7,3	4,1	14,7	20,0	7,8	4,5	12,2	32,5	11,5	6,8	21,0
14,8	5,7	3,6	9,1	24,2	8,5	4,5	15,7	20,3	7,8	4,8	12,5	33,0	11,8	6,5	21,2
15,0	5,0	3,2	10,0	27,2	8,5	5,0	18,7	20,4	7,0	4,5	13,4	33,2	10,9	6,7	22,3
15,2	5,2	3,5	10,0					20,4	7,7	4,4	12,7	33,4	11,4	7,0	22,0
15,6	5,6	3,4	10,0					20,5	7,9	4,8	12,6				
16,5	6,0	3,5	10,5					21,5	7,1	4,1	14,4				
17,8	6,0	3,5	11,8					22,0	8,0	4,8	13,2				
15,2	5,4	3,3	9,8	21,5	7,3	4,3	14,2	20,3	7,5	4,5	12,8	32,5	11,2	6,6	21,3

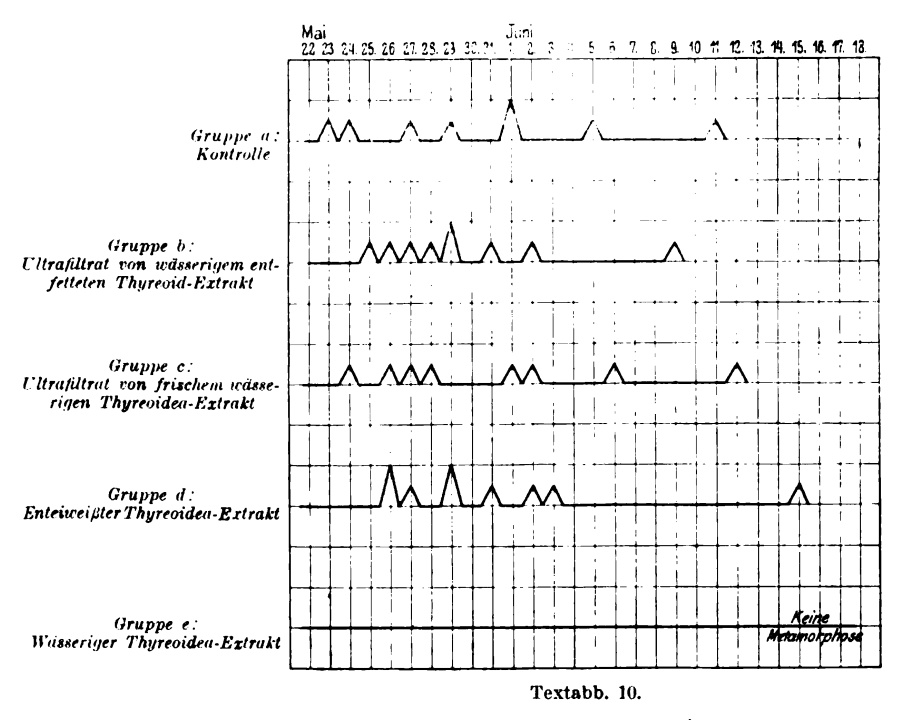
Tabelle 33.

	Gruppe a:				Gruppe e:			
	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge
Wachstum vom 15. IV.—22. IV.	+ 3,0	+ 0,9	—	+ 1,1	— 0,7	+ 0,2	—	— 0,5
Wachstum vom 22. IV.—24. V.	+12,2	+ 3,7	+ 2,1	+ 8,5	+ 6,3	+ 1,9	+ 1,0	+ 4,4



quappen der Gruppen b, c und d gleichen sowohl bezüglich Größe wie Entwicklung vollkommen den Kontrolltieren, weshalb auf eine Reproduktion ihrer Bilder verzichtet wird (Abb. 41 = Gruppe a). In Gruppe e (Abb. 42) sind sie dagegen bedeutend kleiner, wenn auch, wie die Tabellen 32 und 33 beweisen, die anfängliche Größenabnahme einem mäßigen Wachstum Platz gemacht hat. Indessen bleibt der Betrag desselben doch recht erheblich hinter dem Normalen zurück.

Die Entwicklung hat bei Gruppe e keine starken Fortschritte mehr gemacht, so daß die Tiere nunmehr, trotz der starken Entwicklungs-



Textabb. 10.

beschleunigung zu Beginn des Versuches, hinter jenen der übrigen Gruppen zurückgeblieben sind.

Die seit 23. V. erfolgenden Metamorphosen sind in Abb. 10 zusammengestellt. Es ist daraus mit voller Deutlichkeit zu ersehen, daß der Eintritt der Metamorphose weder durch die Ultrafiltrate noch durch den eiweißfreien Schilddrüsenextrakt beschleunigt wurde. Die Größe der metamorphosierten Fröschchen unterscheidet sich in keiner Weise von jener der Normaltiere.

Auch der Abschluß der Metamorphose stimmt bei Gruppe a, b, c und d ziemlich überein, während sich bei den Larven der Gruppe e die Metamorphose noch lange Zeit hinauszieht.

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse des Ver-

suches VI. Eiweißfreie Ultrafiltrate von wässerigen, aus frischer oder entfetteter Schilddrüse gewonnenen Extrakten hatten weder eine Entwicklungsbeschleunigung noch eine Wachstumshemmung zur Folge; die damit behandelten Kaulquappen, welche zuerst eine mäßige Wachstumssteigerung zeigten, vollendeten vielmehr ihre Metamorphose gleichzeitig mit den Kontrolltieren. Auch der mit Gerbsäure enteiweißte, wässerige Extrakt frischer Thyreoidea rief keine Entwicklungsbeschleunigung hervor; dagegen verursachte er anfänglich geringe Wachstumshemmung, welche sich jedoch später nach Aufhören der Extraktbehandlung wiederausglich. Der aus entfetteter Drüsensubstanz hergestellte wässerige Extrakt erzeugte dagegen schon nach zweimaliger Verabreichung sehr starke Entwicklungsbeschleunigung und Wachstumshemmung. Einige Wochen nach Aussetzen der Extraktbehandlung zeigten die Larven wieder mäßiges Wachstum, während die Entwicklung auf dem erreichten Punkte stehenblieb, wodurch die Metamorphose weit über die normale Zeit hinaus unterdrückt wurde. Die anfängliche Entwicklungsbeschleunigung schlug also auf diese Weise schließlich in eine Entwicklungshemmung um.

Versuch VII.

Material: Rana-temporaria-Larven. Dieselben wurden aus einem am 31. III. eingebrachten frisch abgelegten Laichballen gezüchtet.

Beginn des Versuches: 13. IV. Alter der Tiere zu Anfang des Versuches also: 13 Tage.

Durchschnittliche Größe der Larven: Gesamtlänge: 15,0 mm; Rumpflänge: 5,5 mm; Rumpfbreite: 4,0 mm.

Entwicklungsstadium: Kräftige kleine Kaulquappen, bei denen man mit der Lupe die Anlage der hinteren Extremität eben als kleine knopfartige Verdickung erkennen kann.

Anzahl der Tiere: 16 Gruppen zu je 10 Larven.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle.
" b: Dialysat eines wässerigen Extraktes frischer Schilddrüsen durch Kollodiumhülle. 0,1 g Trockensubstanz (Präparat I).
" c: Dialysat eines wässerigen Extraktes entfetteter Schilddrüsen durch Kollodiumhülle. 0,1 g Trockensubstanz (Präparat II).
" d: Dialysierter wässeriger Extrakt aus entfetteten Schilddrüsen (Rückstand von Präparat II). 0,1 g Trockensubstanz (Präparat III).
" e: Dialysat eines wässerigen Extraktes aus frischer Schilddrüse durch Pergament. 0,1 g Trockensubstanz (Präparat IV).
" f: Dialysat eines wässerigen Extraktes aus frischen Schilddrüsen durch Schweinsblase. 0,1 g Trockensubstanz (Präparat V).



Gruppe g: Dialysat eines wässerigen Extraktes aus frischen Schilddrüsen durch Schafblinddarm (sog. Fischblasenkondom). 0,1 g Trockensubstanz (Präparat VI).

" h: Jodthyreoglobulin 0,1 g (Präparat VII).

" i: Nucleoproteid der Thyreoidea (Präparat VIII) 0,1 g.

" k: Eiweißfreier wässeriger Extrakt aus frischer Schilddrüse. 0,1 g Trockensubstanz (Präparat IX).

" l: Mit Schwefelsäure hydrolysierte Schilddrüsensubstanz. 0,1 g Trockensubstanz (Präparat X).

" m: Projodothyrin 0,05 g (Präparat XI).

" n: Mit Schwefelsäure hydrolysierte Schilddrüsensubstanz. Methylalkohol unlöslicher Teil (Peptone). 0,1 g Trockensubstanz (Präparat XII).

" o: Mit Schwefelsäure hydrolysierte Schilddrüsensubstanz. Methylalkohol löslicher Teil (Peptone). 0,1 g Trockensubstanz (Präparat XIII).

" p: Durch Barytwasser hydrolysierte und durch Kollodiumschlauch dialysierte Schilddrüsensubstanz. 0,1 g Trockensubstanz (Präparat XIV).

" q: Durch Barytwasser hydrolysierte Schilddrüsensubstanz, dialysierter Rückstand. 0,1 g Trockensubstanz (Präparat XV).

Herstellung der Organpräparate: Präparat I: Mehrere frische Pferdeschilddrüsen werden zu einem feinen Brei zerquetscht, mit 400 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung, der einige Tropfen Chloroform zugesetzt sind, übergossen und 24 Stunden lang geschüttelt. Sodann wird der dickflüssige wässerige Extrakt abzentrifugiert und durch einen Kollodiumschlauch bei Toluolüberschichtung gegen tropfendes destilliertes Wasser dialysiert. Das Dialysat wird im Vakuum bei 40° C eingeengt und im Exsiccator getrocknet. Das stark eingeengte Dialysat ist hell goldgelb gefärbt und riecht etwas nach Fleischwasser. Das eingetrocknete Dialysat löst sich leicht in Wasser, ferner in verdünntem Alkohol. In höherprozentigem Alkohol bleibt ein Teil ungelöst, ebenso in Äther, Chloroform, Toluol und Aceton. Reaktionen einer 1 proz. wässerigen Lösung: Eiweißkochprobe: negativ. Almén: ganz schwache Trübung; Ammonsulfat: kein Niederschlag; Millon: —; Xanthoprotein: zuerst minimale gelbliche Färbung, bei NaOH-Zusatz schwache Braunfärbung; Schwefelbleireaktion: —; Biuret: —.

Präparat II: Eine größere Anzahl von Pferdeschilddrüsen wird zerquetscht, getrocknet, gepulvert und im Wiechowski-Apparat mehrere Tage mit Toluol und absolutem Alkohol extrahiert. Ein Teil des so entfetteten Organpulvers wird mit 400 ccm destillierten Wassers versetzt und 24 Stunden lang geschüttelt; sodann wird abzentrifugiert und das ziemlich dickflüssige gelblich-rötliche Zentrifugat durch einen



Kollodiumschlauch gegen tropfendes destilliertes Wasser dialysiert. Die Dialysate werden gesammelt, im Vakuum bei 40° C eingeengt und im Exsiccator getrocknet.

Ausfall der Reaktionen einer 1 proz. Lösung wie bei Präparat I.

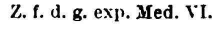
Präparat III: Der bei der Dialyse von Präparat II nach 8tägiger Dialyse im Kollodiumschlauch zurückgebliebene Extrakt wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Die gelblich-rötlichen amorphen Schuppen lösen sich unter Quellung leicht in schwach alkalischem Wasser, schwerer in neutralem. Reaktionen einer 1 proz. Lösung: Eiweißkochprobe: stark positiv; bei Halb- und Ganzsättigung mit Ammonsulfat: Niederschlag; Biuret: positiv; bei Zusatz von Mineralsäuren: Niederschlag; Millon: positiv; Xanthoproteinreaktion: positiv; Schwefelbleireaktion: positiv.

Präparat IV, VII, VIII und IX: Der aus mehreren Schilddrüsen in der bei Präparat I geschilderten Weise gewonnene wässerige Extrakt (500 ccm) wird durch einen aus Pergament hergestellten großen Beutel gegen tropfendes destilliertes Wasser dialysiert. Das während der ersten zwei Tage gewonnene Dialysat wird im Vakuum bei 40° C eingeengt und getrocknet (Präparat IV). Es stellt in diesem Zustand eine gelblich-bräunliche, spröde hygroskopische Substanz dar, die sich in Wasser leicht löst. Dabei bleiben zunächst feine weißliche Schüppchen ungelöst zurück, die sich erst nach längerer Zeit zu einer opalescenten Flüssigkeit lösen. Dieselben erweisen sich bei mikroskopischer Untersuchung als kleine, aus feinen Krystallnadeln bestehende Rosetten. (Fettsäurekrystalle?)

Bei dem verdünnten Dialysat fallen die Eiweißproben negativ aus. Nach starker Konzentrierung entsteht bei Zusatz des Alménschen Reagens eine sehr ausgesprochene Trübung; Eiweißkochprobe: ganz schwache Opalescenz, Niederschlag in Spuren; Biuret: negativ; Millon: beim Erwärmen gelatinöser, orangegelber Niederschlag mit einigen rotbraunen Flocken; Neutralsalze: negativ; Mineralsäuren: negativ; Ferrichlorid: braunrot.

Unterdessen wird die Dialyse des wässerigen Extraktes fortgesetzt. Nach 9 Tagen wird der Inhalt des Pergamentbeutels, eine klare, gelblich gefärbte Flüssigkeit, abgesaugt und mit dem gleichen Volumen einer gesättigten Ammonsulfatlösung versetzt. Dabei fällt ein weißlicher, flockiger Niederschlag aus, der auf Filter gesammelt wird. Zur weiteren Reinigung wird er nochmals in Wasser gelöst und mit verdünnter Essigsäure wiederum ausgefällt. Dies wird noch zweimal wiederholt. Zuletzt wird der Niederschlag, der dem Oswaldschen Jodthyreoglobulin entspricht, im Exsiccator getrocknet (Präparat VII). Seine 1 proz. wässerige Lösung gibt sämtliche Eiweißreaktionen.

Nach Ausfällen des Jodthyreoglobulins wird die mehrmals filtrierte




Schema I.

Wässeriger Extrakt
gewonnen durch 24^h Extraktion von zerquetschten frischen Schilddrüsen; Dialysieren des filtrierten Extraktes durch Pergament

Dialysat
im Vakuum eingeengt und getrocknet
(Präp. IV)

Rückstand
Halbsättigung mit $(NH_4)_2SO_4$; Abfiltrieren des Niederschlages

Niederschlag
Jodthyreoglobulin
(Präp. VII)

Filtrat
Ganzsättigung mit $(NH_4)_2SO_4$; Abfiltrieren der Fällung

Niederschlag
Nucleoproteid
(Präp. VIII)

Filtrat
einengen, dialysieren bis zur Sulfatfreiheit, trocknen
(Präp. IX).

völlig klare Lösung durch Eintragen vom Ammonsulfat in Substanz gesättigt. Dabei bildet sich wiederum ein grauer, flockiger Niederschlag, der von Oswald als Nucleoproteid charakterisiert worden ist. Der Niederschlag wird abfiltriert, in schwach alkalischem Wasser gelöst und bis zur Sulfatfreiheit dialysiert. Sodann wird das in Lösung befindliche Nucleoproteid mit 96 proz. Alkohol ausgefällt und im Exsiccator getrocknet (Präparat VIII). Die nach Ausfällen des Nucleoproteids abfiltrierte, ammonsulfatgesättigte Flüssigkeit wird im Vakuum bei 40° C eingeengt, die Flüssigkeit aus den reichlich ausfallenden Salzmassen abgepreßt und bis zur Sulfatfreiheit dialysiert. Sodann wird sie im Vakuum konzentriert. Die eingeengte Lösung gibt keinerlei Eiweißreaktion. Beim Trocknen bleibt ein geringer gelblich-weiß gefärbter amorpher Rückstand übrig (Präparat X) (vgl. auch Schema I).

Präparat V: Ein wie bei Präparat I hergestellter wässeriger Schilddrüsenextrakt wird durch eine sterile, geprüfte Schweinsblase gegen tropfendes destilliertes Wasser dialysiert. Die Dialysate werden im Vakuum eingeengt und getrocknet. Wie bei Präparat IV ist das verdünnte Dialysat scheinbar eiweißfrei. Am stark konzentrierten Dialysat läßt sich jedoch die Anwesenheit von Eiweißspuren einwandfrei nachweisen. Reaktionen: Almén: Trübung, später Niederschlag. Eiweißkochprobe: Opalescenz mit Spuren eines Niederschlages. Die übrigen Reaktionen wie bei Präparat IV.



Präparat VI: Ein wie oben hergestellter wässeriger Thyreoideaextrakt wird durch einen sog. Fischblasenkondom (Schafblinddarm) gegen tropfendes destilliertes Wasser dialysiert. Dabei bereitet es große Mühe, eine wirklich eiweißundurchlässige Membran zu finden. Unter zwei Dutzend Hüllen fand sich eine einzige, welche nach Flicken mit Schellack-Kollodiumlösung der Probe mit Lackmus standhielt. Das mit dieser Hülle gewonnene Thyreoideadialysat zeigt im ursprünglichen, verdünnten Zustand keine Eiweißreaktion, nach starker Einengung im Vakuum aber entstand bei Zusatz des Alménschen Reagens Trübung mit Niederschlag. Bei der Eiweißkochprobe bildeten sich einzelne Flocken bei schwacher Opalescenz; auch auf Ammonsulfatzusatz hin zeigte sich ein feiner, wenn auch geringer flockiger Niederschlag. Die Millonsche Reaktion war deutlich positiv, die Biuretreaktion strittig[1]).

Präparat X, XI, XII und XIII. Eine größere Anzahl von Pferdeschilddrüsen wird zerquetscht und mit der dreifachen Menge einer 70 proz. Schwefelsäure unter Kühlung übergossen und hierin 3 Tage unter öfterem Umschütteln bei Zimmertemperatur digeriert. Die Flüssigkeit färbt sich dabei unter völliger Auflösung des Organgewebes schwarzbraun. Hierauf wird mit der 10fachen Wassermenge unter starker Kühlung langsam verdünnt. Dabei scheidet sich ein feinflockiger, hellbrauner Niederschlag aus, der abfiltriert und in 90 proz. Alkohol aufgenommen wird. Nach mehrmaligem Auskochen mit 90 proz. Alkohol, wobei ein großer Teil des Niederschlages in Lösung geht, wird der unlösliche Rückstand heiß abfiltriert und getrocknet (Präparat X). Reaktionen: Der Rückstand stellt ein dunkelbraunes Pulver dar, das in Wasser unlöslich ist. In verdünnten Alkalien erfolgt unter Quellung teilweise Lösung. In kochendem Wasser tritt weder Lösung noch Quellung ein. Millonsche Reaktion: negativ. Biuretreaktion: negativ. Alménsche Reaktion: negativ.

In der oben genannten heiß abfiltrierten, alkoholischen Lösung scheidet sich nach Erkalten und Stehen der Lösung noch ein weiterer bräunlicher Niederschlag in geringer Menge ab, von welchem nochmals abfiltriert wird. Dann wird das Filtrat auf dem Wasserbad eingedampft, mehrmals mit Petroläther ausgeschüttelt und schließlich getrocknet. Der Rückstand wird in schwach alkalischem Wasser gelöst, mit verdünnter Essigsäure gefällt, abfiltriert und getrocknet (Präparat XI). Reaktionen: Das hellbraune, amorphe Pulver löst sich schwer in neutralem Wasser, dagegen leicht in schwach alkalischem. Die Lösung ist jedoch schwach opalescent und gelblich gefärbt. Auf Zusatz des Alménschen Reagens entsteht starker Niederschlag. Bei der Eiweißkochprobe

[1]) Sie wurde von verschiedenen Personen, welchen ich die Reaktion zeigte, teils als negativ, teils als schwach positiv bezeichnet.

bildet sich bei Kochsalzanwesenheit ein körniger, amorpher, nicht flokkiger Niederschlag, der auch bei Zusatz von verdünnter Essigsäure nicht verschwindet. Die Biuretreaktion ist schwach positiv. Bei Salpetersäureunterschichtung bildet sich ein breiter aus Flocken bestehender Ring. Beim Erwärmen erfolgt teilweise Lösung unter gleichzeitiger Entstehung einiger dunkelbrauner Körnchen. Bei Zusatz von Neutralsalzen (Ammonsulfat) Niederschlag. Millonsche Reaktion: positiv. Xanthoproteinreaktion: schwach positiv. Die Substanz ist stark jodhaltig.

Bei diesem Körper dürfte es sich um eine Zwischenstufe zwischen dem jodhaltigen Eiweiß der Schilddrüse und dem durch intensive Säurehydrolyse durch Kochen mit H_2SO_4 zu gewinnenden Jodothyrin handeln. Er wurde daher mit Projodothyrin bezeichnet.

Die Präparate XII und XIII werden aus dem oben erwähnten, nach der Schwefelsäureeinwirkung gewonnenen wässerigen Filtrat hergestellt. Dazu wird das braungefärbte Filtrat zunächst mit der berechneten Menge von Bariumhydroxyd (in Substanz) neutralisiert. Sodann wird von dem reichlich ausgefallenen Bariumsulfat abgenutscht und Proben des nunmehr hellgelben Filtrates mit Bariumchlorid und verdünnter Schwefelsäure auf Schwefelsäure-, bzw. Barytfreiheit geprüft. Nach völliger Neutralisierung wird das klare Filtrat im Vakuum bei 35° C auf wenige Kubikzentimeter eingeengt. Der trübe, neutral reagierende Rückstand wird mit der 100fachen Menge Methylalkohol übergossen und gekocht. Dabei entsteht ein weißlicher an der Glaswand klebender Niederschlag (A), der sich auch im kochenden Methylalkohol nicht löst und von welchem die Lösung im Heißwassertrichter in die 5fache Menge eisgekühlten Äthylalkohols abfiltriert wird. Das Filtrat nimmt dabei zunächst eine opake Färbung an, später fällt ein ganz feiner, gelblichweißer Niederschlag (B) aus. Beide Fällungen werden vom Alkohol befreit und getrocknet (Niederschlag A = Präparat XII; Niederschlag B = Präparat XIII).

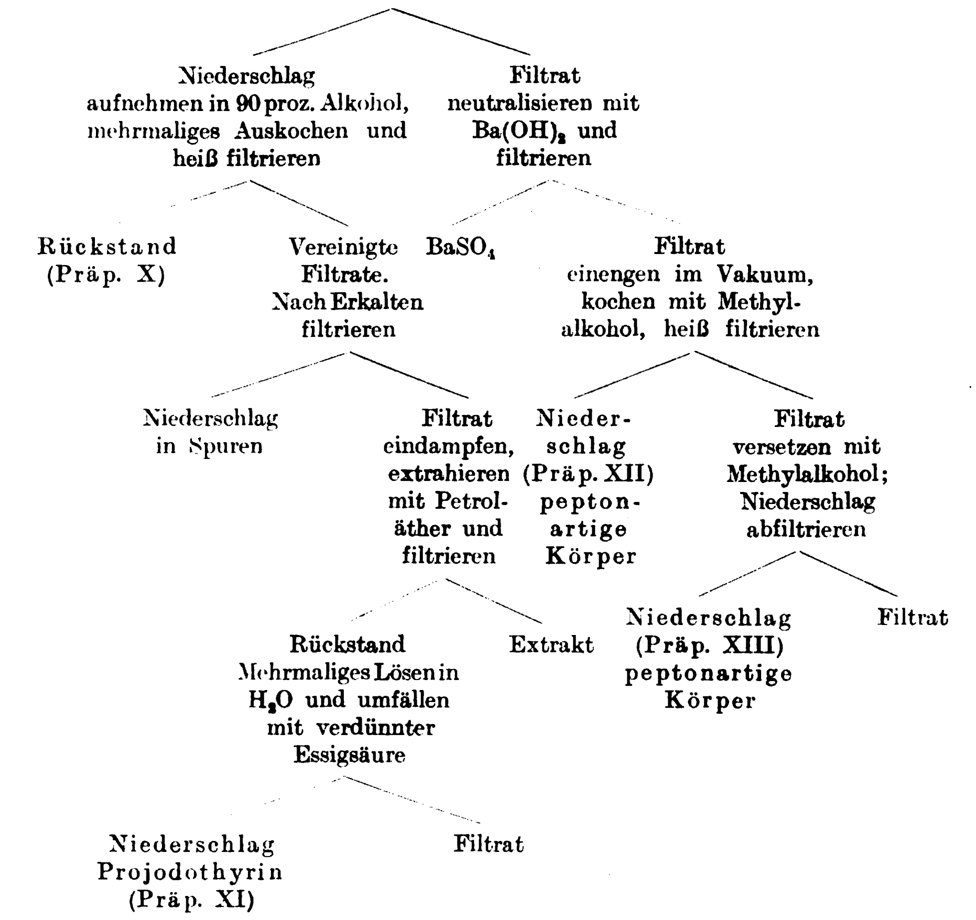
Reaktionen: Das Präparat XII ist in Wasser sehr leicht unter leichtem Aufschäumen löslich. Die Lösung ist nicht ganz klar. Auf Essigsäurezusatz erfolgt stärkere Klärung. Bei Zusatz des Alménschen Reagens entsteht ein im Überschuß löslicher Niederschlag. Bei der Eiweißkochprobe bleibt die Lösung klar. Biuretreaktion: stark rotviolette Färbung. Millonsche Reaktion: positiv. Salpetersäureunterschichtung: gelber Ring ohne Fällung. Das Präparat besitzt die Eigenschaften von Peptonen. Das Präparat XIII löst sich in Wasser etwas schwerer. Seine übrigen Eigenschaften sind wie Präparat XII (vgl. auch Schema II).

Präparat XIV und XV. Eine größere Zahl von Schilddrüsen wird zerquetscht und getrocknet. Die fein pulverisierte Substanz wird in dem von Kumagawa-Suto angegebenen Apparat mit Aceton, Toluol und



Schema II.

Frische, zerquetschte Schilddrüsensubstanz, hydrolysiert mit 70 proz. H_2SO_4 bei 17—19° C, nach 3 Tagen verdünnen mit H_2O, dabei Niederschlag.



absolutem Alkohol extrahiert. 27 g der entfetteten, getrockneten Drüsensubstanz werden mit 540 ccm heißgesättigter Barytlauge übergossen und 24 Stunden bei Zimmertemperatur digeriert, wobei sich die Substanz nur in geringem Maße auflöst, weshalb sie noch 24 Stunden lang unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbad gekocht wird. Dabei färbt sich die Flüssigkeit unter Lösung des Organpulvers bis auf einen geringen Rückstand dunkelbraun. Nach Abkühlen wird filtriert und mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert. Von dem ausgefallenen Bariumsulfat wird abfiltriert. Das hellgelbe Filtrat wird im Vakuum bei 37—40° etwas eingeengt und sodann durch Kollodiumschlauch gegen tropfendes destilliertes Wasser dialysiert. Das gelblichbraun gefärbte Dialysat wird im Vakuum bei 38—40° C eingeengt und im Exsiccator getrocknet (Präparat XIV).

Tabelle

Gruppe a: Kontrolle				Gruppe b: Dialysat v. frisch. Schilddrüsenextrakt durch Kollodiummembran				Gruppe c: Dialysat v. entfett. Schilddrüsenextrakt durch Kollodiummembran				Gruppe d: Rückstand von c			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge
17,5	6,6	4,0	10,9	17,0	6,5	4,9	10,5	16,5	6,7	4,0	9,8	16,2	6,6	4,0	9,6
18,0	6,7	4,0	11,3	17,1	6,5	3,7	10,6	17,4	6,7	4,8	10,7	16,3	5,6	3,5	10,7
18,0	7,0	4,0	11,0	17,4	7,0	4,6	10,4	17,4	6,5	3,7	11,1	17,1	6,4	4,0	10,7
18,7	6,7	4,4	12,0	18,0	6,5	4,6	11,5	17,5	6,7	4,0	10,8	17,2	6,1	3,8	11,1
19,0	7,5	4,5	11,5	18,1	6,9	4,6	11,2	18,1	6,9	4,9	11,2	17,2	6,2	3,8	11,0
19,0	6,7	4,4	12,3	18,7	7,0	4,6	11,7	18,5	7,1	4,6	11,4	17,3	6,5	4,0	10,8
19,8	7,3	4,5	12,5	19,0	7,6	5,1	11,4	18,6	7,5	4,9	11,1	18,0	6,3	3,8	11,7
19,8	7,4	4,6	12,4	19,4	7,4	4,9	12,0					18,1	6,2	3,9	11,9
20,4	7,5	4,5	12,9									18,5	6,5	3,9	12,0
20,7	7,5	4,5	13,2									18,6	6,6	3,8	12,0
19,1	7,1	4,3	12,0	18,1	6,9	4,6	11,2	17,7	6,8	4,4	10,9	17,5	6,3	3,8	11,2

Gruppe i: Nucleoproteid der Schilddrüse				Gruppe k: Enteiweißter wässeriger Schilddrüsenextrakt				Gruppe l: Hydrolysierte Schilddrüsensubstanz				Gruppe m: Projodothyrin			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge
20,0	7,4	4,4	12,6	18,2	6,5	3,9	11,7	18,0	6,9	3,6	11,1	13,8	5,4	3,3	8,4
20,0	7,5	4,5	12,5	18,2	6,6	3,9	11,6	18,2	6,5	4,0	11,7	13,9	5,2	3,2	8,7
20,2	7,5	4,5	12,7	18,3	6,6	3,8	11,7	18,9	7,0	4,5	11,9	14,3	5,4	3,2	8,9
20,5	7,3	4,7	13,2	19,0	7,1	4,4	11,9	18,9	7,4	4,4	11,5	15,2	5,4	3,1	9,8
20,7	7,5	4,5	13,2	19,6	7,4	4,4	12,2	19,1	6,9	4,3	12,2	15,5	5,5	3,2	10,0
20,7	7,6	4,5	13,1	19,5	7,4	4,5	12,1	19,0	7,6	4,6	11,4	15,5	5,6	3,5	9,9
20,7	7,6	4,7	13,1	19,6	7,5	4,2	12,1	19,6	7,7	4,5	11,9	15,6	5,2	3,1	10,4
21,0	7,5	4,7	13,5	19,7	7,2	4,6	12,5	19,8	7,5	4,5	12,3	15,6	5,5	3,3	10,1
21,0	7,8	4,8	13,2	20,0	7,2	4,5	12,8	20,2	7,5	4,5	12,7	15,6	5,5	3,5	10,1
21,0	7,9	4,6	13,1	20,2	7,7	4,4	12,5	20,4	7,8	4,9	12,6				
20,6	7,6	4,6	13,0	19,2	7,1	4,3	12,1	19,2	7,3	4,4	11,9	15,0	5,4	3,3	9,6

Die in der Kollodiumhülse zurückgebliebene Flüssigkeit, welche nach beendeter Dialyse nur mehr ganz schwach gelblich gefärbt ist, wird abgesaugt und ebenfalls im Vakuum eingeengt und getrocknet (Präparat XV).

Reaktionen einer 1 proz. Lösung von Präparat XIV: Die gelblich bräunlich gefärbte Substanz löst sich sehr leicht in destilliertem Wasser; die Biuretreaktion ergibt sehr stark rotviolette Färbung; bei Zusatz von Neutralsalzen entsteht ein flockiger Niederschlag. Bei Zusatz des



34.

Gruppe e: Dialysat v. frisch. Schilddrüsenextrakt durch Pergament				Gruppe f: Dialysat v. frisch. Schilddrüsenextrakt durch Schweinsblase				Gruppe g: Dialysat v. frisch. Schilddrüsenextrakt durch Schafblinddarm				Gruppe h: Jodthyreoglobulin			
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge
16,5	6,1	4,0	10,4	18,6	6,9	4,6	11,7	17,0	6,7	5,0	10,3	15,0	5,7	3,6	9,3
16,5	6,8	4,9	9,7	19,0	7,0	4,4	12,0	17,5	7,0	4,6	10,5	15,5	5,7	3,9	9,8
17,0	7,1	5,1	9,9	19,4	7,4	4,2	12,0	17,9	7,1	4,9	10,8	15,5	5,9	3,6	9,6
17,1	6,4	4,4	10,7	19,8	7,3	4,7	12,4	18,2	7,0	4,4	11,2	15,7	5,9	3,7	9,8
17,5	6,5	3,6	11,0	19,8	7,5	4,5	12,3	18,5	7,1	4,7	11,4	16,0	6,2	3,8	9,8
17,7	6,9	4,9	10,8	20,0	7,2	4,3	12,8	18,5	8,0	5,4	10,5	16,6	6,0	3,9	10,6
18,9	7,4	5,0	11,5	20,6	7,5	4,1	13,1	19,0	7,3	4,2	12,7	17,1	6,5	4,0	10,6
19,6	7,0	4,8	12,6	21,2	7,2	4,6	13,9	19,5	7,5	4,7	12,0	17,2	6,2	4,0	11,0
				21,4	7,8	4,5	13,4					17,6	6,2	3,5	11,4
				21,5	7,7	4,7	13,8					18,8	6,7	4,0	12,1
17,6	6,8	4,1	10,8	20,1	7,3	4,5	12,8	18,3	7,2	4,7	11,1	16,5	6,1	3,8	10,4

Gruppe n: Hydrolysierte Schilddrüse (Schwefelsäurehydrolyse)				Gruppe o: Hydrolysierte Schilddrüse (Schwefelsäurehydrolyse)				Gruppe p: Hydrolysierte Schilddrüse (Barytwasser)				Gruppe q: Hydrolysierte Schilddrüse (Barytwasser)			
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge
17,1	7,6	5,8	9,5	18,6	6,9	4,2	11,7	16,9	5,7	3,5	11,2	17,0	6,3	3,7	10,7
18,8	7,0	4,4	11,8	19,3	7,5	4,6	11,8	17,5	6,5	4,0	11,0	17,7	6,5	3,9	11,2
19,2	7,2	4,6	12,0	19,3	7,3	4,5	12,0	18,6	6,7	4,0	11,9	18,2	6,5	4,0	11,7
20,2	7,2	4,2	13,0	19,4	7,0	4,6	12,4	18,8	7,0	5,0	11,8	18,2	6,5	4,1	11,7
20,4	7,3	4,5	13,1	19,4	7,2	4,4	12,2	18,9	7,1	4,2	11,8	18,6	7,2	4,3	11,4
20,4	7,7	4,3	12,7	19,5	7,2	4,9	12,3	19,0	7,0	4,4	12,0	19,0	6,5	4,3	12,5
21,0	7,6	4,6	13,4	19,5	7,1	4,1	12,4	19,0	7,0	4,4	12,0	19,0	7,2	4,5	11,8
21,0	7,6	4,5	13,4	19,6	7,0	4,6	12,6	20,0	7,2	4,4	12,8	19,4	7,1	4,4	12,3
21,6	8,3	4,7	13,3	20,1	7,3	4,2	12,8	20,0	7,2	4,7	12,8	20,5	7,6	4,7	12,9
				20,2	7,1	4,5	13,1	20,9	7,5	5,0	12,4				
20,0	7,5	4,8	12,5	19,5	7,2	4,3	12,3	18,9	6,9	4,4	12,0	18,6	6,8	4,2	11,8

Alménschen Reagens entsteht starker Niederschlag; Millonsche Reaktion stark positiv; Xanthoproteinprobe positiv; Schwefelbleireaktion nur sehr schwach positiv. Kochprobe auf Eiweiß bei schwach saurer Reaktion und NaCl-Zusatz negativ.

Nach dem Gang der Herstellung und dem Ausfall der Reaktionen besteht die Substanz hauptsächlich aus Peptonen und Aminosäuren. Sie ist frei von genuinen Eiweißkörpern.

Reaktionen einer 1 proz. Lösung von Präparat XV:

Tabelle

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe b: Dialysat (Kollodium)			Gruppe c: Dialysat (Kollodium)			Gruppe d: Rückstand		
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge
25,9	9,8	16,1	28,5	11,0	17,5	21,2	7,9	13,3	22,0	8,5	13,5
28,1	11,5	16,6	28,6	10,8	17,8	27,0	10,0	17,0	23,0	8,7	14,3
29,0	11,2	17,8	31,0	11,5	19,5	27,2	9,8	17,4	24,0	8,0	16,0
29,2	11,0	18,2	32,0	11,5	20,5	31,3	12,0	19,3	25,6	9,0	16,6
29,5	11,0	18,5	32,9	12,6	20,3	31,4	11,7	19,7	27,2	10,0	17,2
30,0	12,0	18,0				31,7	11,8	19,9	27,3	10,4	16,9
30,2	10,9	19,3				32,0	12,5	19,5	28,2	10,5	17,7
30,5	10,8	19,7							29,0	10,0	19,0
31,0	11,0	20,0							29,5	10,8	18,7
32,0	11,5	20,5							30,0	11,5	18,5
29,5	11,1	18,4	30,6	11,5	19,1	28,8	10,8	18,0	26,5	9,7	16,8

Gruppe i: Nucleoproteid			Gruppe k: Enteiweißter Extrakt			Gruppe l: hydrolysiert. Schilddrüse			Gruppe m: Projodothyrin		
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge
30,0	11,0	19,0	27,1	10,4	16,7	27,0	10,0	17,0	13,8	5,5	8,3
31,0	12,0	19,0	28,0	10,8	17,2	28,1	10,3	17,8	13,8	6,0	7,8
31,2	11,8	19,4	28,5	10,9	17,6	28,5	11,5	17,0	14,2	5,7	8,5
32,0	11,9	20,1	28,7	10,1	18,6	28,5	10,8	17,7	14,7	5,5	9,2
32,6	12,5	20,1	28,9	11,0	17,9	29,1	11,3	17,6	15,7	5,5	10,2
33,5	12,0	21,5	30,2	11,0	19,2	30,0	11,6	18,4	16,5	6,2	10,3
34,0	12,2	21,8	30,6	11,5	19,1	30,7	11,5	19,2	21,5	7,8	13,7
34,5	12,2	22,3	30,8	11,1	19,7	31,0	12,0	19,0			
34,5	12,5	22,0	31,0	11,1	19,9	32,0	12,1	19,9			
			33,0	11,2	21,8	32,4	12,2	20,2			
32,6	12,0	20,6	29,7	10,9	18,8	29,7	11,3	18,4	15,7	6,0	9,7

Eiweißkochprobe: negativ; bei Zusatz von Mineralsäuren: keine Trübung; Alménsches Reagens: ganz schwache Opalescenz; Millonsche Reaktion: negativ; Xanthoproteinreaktion: negativ. Schwefelbleireaktion: negativ; Biuretreaktion: negativ. Auf Bleiacetatzusatz keine Trübung; auf $AgNO_3$-Zusatz keine Trübung.

Die Fütterung mit diesen Präparaten beginnt am 13. IV. Nach 40stündiger Einwirkung erfolgt der erste Wasserwechsel (15. IV.). Dabei lassen sich zwischen den einzelnen Gruppen noch keine wesentlichen Unterschiede aufdecken.

17. IV. Bei den Tieren einzelner Gruppen zeigen sich schon sehr deutliche Veränderungen. Die Larven der Gruppe m, die von allen am

35.

Gruppe e: Dialysat (Pergament)			Gruppe f: Dialysat (Schweinsblase)			Gruppe g: Dialysat (Blinddarm)			Gruppe h: Jodthyreoglobulin		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
23,5	9,8	13,7	27,0	10,0	17,0	23,2	9,5	13,7	20,5	7,8	12,7
26,0	10,0	16,0	28,7	11,0	17,7	26,5	10,0	16,5	21,0	7,7	13,3
29,0	11,5	17,5	29,0	11,0	18,0	28,8	10,3	18,5	21,5	8,5	13,0
29,2	10,5	18,7	29,5	11,1	18,4	29,0	12,0	17,0	22,9	8,5	14,4
30,5	11,5	19,0	30,7	11,2	19,5	30,5	11,2	19,3	23,5	9,0	14,5
31,5	12,0	19,5	30,8	11,0	19,8	31,0	11,5	19,5	25,2	9,2	16,0
32,6	12,1	20,5	31,0	11,0	20,0	32,0	11,5	20,5	26,9	10,0	16,9
			32,1	12,0	20,1	33,2	12,0	21,2	26,0	10,2	15,8
			33,0	11,7	21,3				29,8	10,2	19,6
			33,8	13,2	20,6				30,0	11,2	18,8
28,9	11,1	17,8	30,5	11,3	19,2	29,2	11,0	18,3	24,7	9,2	11,5

Gruppe n: hydrolysiert. Schilddrüse (Schwefelsäure)			Gruppe o: hydrolysiert. Schilddrüse (Schwefelsäure)			Gruppe p: hydrolysiert. Schilddrüse (Barytwasser)			Gruppe q: hydrolysiert. Schilddrüse (Barytwasser)		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
27,5	10,4	17,1	28,3	10,8	17,5	25,5	9,0	16,5	24,0	8,8	15,2
30,0	11,1	18,9	29,0	11,1	17,9	26,2	10,0	16,2	26,5	9,8	16,7
30,5	11,7	18,8	29,0	11,7	17,3	28,0	10,0	18,0	27,5	9,7	17,8
30,8	12,0	18,8	29,8	10,8	19,0	28,5	10,8	17,7	28,5	10,2	18,3
30,8	11,4	19,4	30,2	11,0	19,2	28,5	11,2	17,3	28,0	11,0	17,0
31,0	12,0	19,0	30,6	11,2	19,4	30,0	11,0	19,0	29,6	11,1	18,5
31,0	11,8	19,2	30,7	11,7	19,0	30,0	11,0	19,0	29,9	10,7	19,2
31,2	11,1	20,1	30,7	11,5	20,2	30,2	10,8	19,4	28,2	10,5	17,7
34,5	12,0	22,5	32,0	11,8	20,2	33,5	12,5	21,0	31,0	11,1	19,9
			32,5	12,0	20,5	34,5	12,0	22,5	32,5	11,5	20,5
30,8	11,5	19,3	30,3	11,3	19,0	29,5	10,8	18,7	28,5	10,4	18,1

kleinsten sind, weisen bereits charakteristische Thyreoideaerscheinungen auf (stummelartige, abduziert stehende Extremitätenanlagen, Verschmälerung des Leibes, Einziehung zwischen Kopf und Rumpf usw.). Des weiteren sind die Tiere der Gruppe h (Jodthyreoglobulin) und d (dialysierter wässeriger Extrakt) im Wachstum hinter den Kontrolltieren zurückgeblieben, wenn auch geringer als Gruppe m. Auch bei ihnen macht sich eine leichte seitliche Einziehung bemerkbar, die Extremitätenanlagen sind größer als bei den Kontrollquappen. Sämtliche übrigen Gruppen bieten dagegen keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Normaltieren.

19. IV. Mehrere Larven der Gruppen b, c, e, g und n zeigen starke



ödematöse Auftreibungen des Bauches. In Gruppe b, c e und g ist je eine derartige Kaulquappe gestorben. Die Entwicklung der betreffenden Gruppen ist nicht beschleunigt.

20. VI. In Gruppe g ist wieder ein wassersüchtiges Tier gestorben, in Gruppe b 3 Tiere.

22. IV. Sämtliche Tiere werden photographiert und gemessen (vgl. Tabelle 34 und die Photographien Abb. 43 bis 58).

Wie aus der Tabelle und den dazu gehörigen Abbildungen 43 (Gruppe a), Abb. 52 (Gruppe k), Abb. 53 (Gruppe l) und Abb. 56 (Gruppe o) hervorgeht, stimmen die genannten Gruppen hinsichtlich Größe wie Entwicklung weitgehend überein. Etwas größer als die Kontrolltiere sind die Larven der Gruppen i (Abb. 51) und n (Abb. 55). Dieselben zeigen insbesondere auch höhere Rumpfmaße sowohl was Länge wie Breite betrifft. Auch in Gruppe f (Abb. 48) sind die Durchschnittsmaße etwas höher als bei der Kontrollgruppe. In der Entwicklung besteht bei diesen Gruppen kein wesentlicher Unterschied. Die Gruppen p (Abb. 57) und q (Abb. 58) sind um geringes kleiner als die Kontrolltiere; etwas stärker ist der Unterschied bei den mit Dialysaten gefütterten Tieren der Gruppe g (Abb. 49), e (Abb. 47), b (Abb. 44) und c (Abb. 45). Die Rumpfbreite übertrifft dagegen wegen der bereits oben erwähnten ödematösen Auftreibungen vielfach das normale Durchschnittsmaß. Die Entwicklung ist bei den Tieren der genannten Gruppen nicht beschleunigt. Kleiner sind die Maße bei Gruppe d (Abb. 46) und noch mehr bei Gruppe h (Abb. 50). Bei beiden Gruppen fällt insbesondere auch die verminderte Rumpfbreite und die geringe Wölbung des Leibes auf. Die hinteren Extremitätenanlagen sind bei beiden Gruppen weiter entwickelt als bei der Kontrolle. Am stärksten aber sind die Thyreoideaerscheinungen, sowohl was Wachstumshemmung, wie Entwicklungsbeschleunigung betrifft, bei den Larven der Gruppe m, die weitaus die kleinsten sind (Abb. 54).

22. IV. In Gruppe b sind noch 3 Larven unter Bauchwassersuchterscheinungen gestorben. In Gruppe n ein Tier.

25. IV. Die Thyreoideaerscheinungen haben in Gruppe m noch weiter zugenommen. An den Schwänzen sind starke Gewebseinschmelzungen zu beobachten.

26. IV. Bei zwei Tieren der Gruppe m ist je eine vordere Extremität von stummelartiger Gestalt durchgebrochen.

27. IV. Die Larven der Gruppe e zeigen ganz zerknitterte Schwänze, aber keine Reduktionserscheinungen, wie z. B. verstärkte Pigmentierung oder Gewebseinschmelzung. Die Extremitätenentwicklung ist ebenfalls nicht beschleunigt. 28. IV. Die Tiere der Gruppen b, c, e, f und g weisen recht unregelmäßiges Wachstum auf. Die Entwicklung der Extremitäten ist bei ihnen jedoch nicht beschleunigt. Dagegen ist bei

18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11.

Gruppe a:
Kontrolle

Gruppe b:
***Dialysat von frischem** wässerigen*
***Schilddrüsen-Extr.** durch Kollodium*

Gruppe c:
***Dialysat von entfettetem** wässerigen*
***Schilddrüsen-Extr.** durch Kollodium*

Gruppe d:
***Eiweißhaltiger** Rückstand*
***von** Gruppe c.*

Gruppe e:
***Dialysat von frischem** wässerigen*
***Schilddrüsen-Extr.** durch Pergament*

Gruppe f:
***Dialysat von frischem** wässerigen*
***Schilddrüsen-Extr.** durch Schweinsbl.*

Gruppe g:
***Dialysat von frischem** wässerigen*
***Schilddrüsen-Extrakt** durch Fisch-*
blasenkondom

Gruppe h:
Jodthyreoglobulin

Gruppe i:
Nucleoproteid

Gruppe k:
***Eiweißfreier** wässeriger Schild-*
drüsen-Extrakt

Gruppe l:
***Schilddrüsensubstanz** mit H_2SO_4*
hydrolysiert

Gruppe n:
***Schilddrüsen-Peptone** I (Schwefel-*
***säurehydrolyse**)*

Gruppe o:
***Schilddrüsen-Peptone** II (Schwefel-*
***säurehydrolyse**)*

Gruppe p:
***Schilddrüsen-Peptone.** Dialysat (Hy-*
***drolyse mit** $Ba(OH)_2$)*

Gruppe q:
***Rückstand von** p nach Dialyse*

18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11.

Textabb. 11.



Gruppe n, o, p, q eine wenn auch nur geringe Beschleunigung, festzustellen.

3. V. Messung sämtlicher Tiere mit dem Zirkel (vgl. Tabelle 35).

In Übereinstimmung mit dem vorigen Messungsresultat liegen die Maße der Gruppe k und l wieder sehr nahe am Durchschnittswert der Kontrolltiere. Auch Gruppe g und p gleichen denselben. Etwas größer sind die Larven in Gruppe b, f und o; stärkere Wachstumssteigerung besteht in Gruppe n und besonders in i. Die Maße der Gruppen c, e und q sind wieder etwas hinter der Kontrolle zurückgeblieben. Stärker ist die Wachstumsverlängerung bei Gruppe d und h. Die Maße der Gruppe m vollends sind beinahe völlig auf dem am 22. IV. erreichten Stande stehengeblieben. In nachfolgender Tabelle 36 ist zur Übersicht das Durchschnittswachstum vom 22. IV. bis zum 9. V. zusammengestellt.

Tabelle 36.

Gruppe	Wachstum der Gesamtlänge in mm	Wachstum der Rumpflänge in mm	Gruppe	Wachstum der Gesamtlänge in mm	Wachstum der Rumpflänge in mm
a	10,4	4,0	i	12,0	4,4
b	12,5	4,6	k	10,5	3,8
c	10,8	4,0	l	10,5	4,0
d	9,0	3,4	m	0,7	0,6
e	11,3	4,3	n	10,8	4,0
f	10,4	4,0	o	10,8	4,1
g	11,0	3,8	p	10,6	3,9
h	8,2	3,1	q	9,9	3,6

Auch daraus geht der wachstumsfördernde Einfluß des Nucleoproteids und der hemmende des Thyreoglobulins deutlich hervor. Die bei Gruppe b gefundene Zahl entspricht dagegen nicht ganz der Wirklichkeit. Da nämlich bei dieser Gruppe zwischen den beiden Messungen gerade die kleineren Tiere zugrunde gegangen sind, so wird ein stärkeres Wachstum vorgetäuscht, als es tatsächlich vorliegt. Es dürfte im großen ganzen etwa jenem der Kontrollgruppe entsprechen.

13. V. In Gruppe m sind zwei der kleinsten Tiere tot. Sie zeigen sehr starke Reduktionserscheinungen.

14. V. Ebenso.

15. V. Die Entwicklung der Hinterbeine ist in Gruppe g etwas weiter vorgeschritten als in der Kontrollgruppe.

16. V. Die Kontrolltiere besitzen 5—6 mm lange Hinterbeine, an welchen die Zehen bereits gut differenziert sind. Das Äußere der Tiere ist noch rein larval. Das gleiche Aussehen bieten die Kaulquappen der Gruppen c, e f, k, o und q. In Gruppe b zeigt die Schwanzachse bei



vielen Tieren starke Verkrümmungen, im übrigen gleichen die Tiere jedoch vollkommen der Kontrollgruppe. Bei den Larven der Gruppen g sowie l und n sind die Hinterbeine um geringes weiter entwickelt, ebenso in Gruppe p, deren Tiere etwas kleiner sind. Die Larven der Gruppe i übertreffen sämtliche Gruppen deutlich an Größe und zeigen außerdem auch ein gesteigertes Extremitätenwachstum. Am Schädel bildet sich auch schon die streifige, froschartige Pigmentierung aus. All diesen Gruppen stehen die Gruppen d, h und m gegenüber, welche neben einer deutlich ausgeprägten Entwicklungsbeschleunigung noch eine mehr oder minder starke Wachstumshemmung aufweisen. Am stärksten treten die Symptome bei Gruppe m hervor, deren Tiere sehr starke Reduktionserscheinungen aufweisen. Hornzähnchen, Lippen und Hornkiefer sind bei ihnen völlig verschwunden. In Gruppe h und noch mehr in Gruppe d sind die Thyreoideasymptome dagegen schwächer ausgebildet.

Nach dieser Feststellung werden sämtliche Gruppen mit Ausnahme von Gruppe m zum zweiten Male mit je 0,1 g der verschiedenen Schilddrüsenpräparate gefüttert.

17. 5. Wasserwechsel.

19. 5. Die Entwicklungsbeschleunigung nimmt in Gruppe d, g, h, i, l und p zu. Die Tiere der Gruppen g und p bleiben im Wachstum zurück, während die Larven der Gruppe i die letzteren an Größe noch immer übertreffen.

Mit dem 20. V. setzen in Gruppe d, g, h, i, l und p die Metamorphosen ein. Der Übersicht halber sind die Zeitpunkte des Durchbruches der Vorderbeine auch in diesem Versuch wieder in Kurvenform zusammengestellt (vgl. Textabb. 11).

Abgesehen von Gruppe m, in der bereits ein Monat früher bei einigen Tieren die Vorderbeine durchgebrochen sind, während der Rest der Larven ohne Vollendung der Metamorphose allmählich unter Abzehrung zugrunde ging, zeigen die Gruppen d und h weitaus die stärkste Entwicklungsbeschleunigung. Nach diesen beiden folgt die Gruppe i, in welcher die Entwicklung ebenfalls in rascherem Zeitmaß verläuft; doch bestehen im Aussehen der Tiere von Gruppe d und h einerseits und i andererseits tiefgreifende Unterschiede. Mäßige Entwicklungsbeschleunigung ist noch in Gruppe g, l, n und p zu beobachten, während sie bei Gruppe c, e, f und q nur sehr gering ist. Bei all den letztgenannten Gruppen ist es sogar noch recht fraglich, ob man bei ihnen überhaupt von einer Beschleunigung reden kann; denn dem Umstand, daß die Metamorphosenperiode in diesen Gruppen etwas früher einsetzt als bei der Kontrolle, steht gegenüber, daß sie sich bei jenen auch länger hinauszieht. Bei Gruppe b und o schließlich stimmt der Ablauf der Metamorphose mit dem der Kontrollgruppe überein.

Es wäre nun noch der Einfluß der einzelnen Präparate auf Wachs-



Tabelle

Gruppe a: Kontrolle				Gruppe b: Dialysat (Kollodium)				Gruppe c: Dialysat (Kollodium)				Gruppe d: Rückstand von c			
Datum der Meta-morphose	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Meta-morphose	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Meta-morphose	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Meta-morphose	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins
24. V.	9,2	5,1	8,9	24. V.	10,8	5,1	8,0	23. V.	10,1	5,5	6,7	20. V.	7,8	4,4	4,6
24. V.	10,5	5,6	9,8	26. V.	11,0	6,0	10,1	23. V.	10,6	5,4	9,0	20. V.	8,0	5,1	7,0
25. V.	10,6	5,7	10,0	28. V.	10,0	5,8	9,1	24. V.	10,2	5,5	9,8	20. V.	8,7	5,1	6,5
26. V.	10,0	5,1	10,1	29. V.	11,1	5,8	9,2	24. V.	10,6	5,6	7,2	21. V.	7,0	4,5	3,2
27. V.	10,5	5,6	10,5	30. V.	11,0	6,1	7,8	25. V.	10,6	5,0	10,0	21. V.	7,5	4,4	4,0
27. V.	10,8	5,7	10,7					26. V.	10,3	5,5	10,5	21. V.	8,0	4,5	5,9
28. V.	10,8	5,7	10,2					4. VI.	11,8	5,2	10,2	21. V.	8,0	5,1	4,1
31. V.	11,6	6,4	12,3					5. VI.	10,6	5,9	10,0	21. V.	8,5	5,0	7,0
3. VI.	11,5	6,2	12,6									22. V.	7,3	4,3	4,0
												22. V.	9,1	4,8	4,7
Durch-schnitts-maße	10,6	5,6	10,6		10,8	5,8	8,8		10,6	5,4	9,2		8,0	4,7	5,1

Gruppe i: Nucleoproteid				Gruppe k: Enteiweißter Extrakt				Gruppe l: Hydrolysiert. Schilddrüse				Gruppe m: Projodothyrin			
Datum der Meta-morphose	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Meta-morphose	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Meta-morphose	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Meta-morphose	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins
20. V.	10,0	6,2	7,3	24. V.	10,0	5,5	8,2	20. V.	10,4	5,5	10,2	26. IV.	4,3	2,6	1,0
21. V.	11,0	5,9	7,2	25. V.	10,9	5,9	7,0	20. V.	11,0	5,9	9,9	26. IV.	4,4	2,5	1,1
21. V.	10,5	5,8	8,0	25. V.	9,8	5,5	7,2	20. V.	11,2	5,6	9,4	7. V. nicht metamorph.	4,1	2,8	1,0
22. V.	11,5	6,2	7,5	25. V.	10,0	5,5	7,0	22. V.	10,0	5,0	8,9	7. V. nicht metamorph.	4,8	2,5	1,0
24. V.	10,5	5,8	7,3	26. V.	9,5	5,1	8,2	25. V.	9,2	5,0	7,5	14. V. nicht metamorph.	4,5	2,9	1,5
24. V.	10,9	6,0	7,1	28. V.	10,8	5,1	8,5	25. V.	9,8	5,2	9,5	22. V. nicht metamorph.	5,9	3,6	1,4
24. V.	11,0	6,2	7,1	29. V.	10,1	5,8	8,1	25. V.	9,8	4,9	8,5	22. V. nicht metamorph.	8,1	4,4	2,0
26. V.	9,8	5,5	8,5	29. V.	10,2	6,1	7,8	25. V.	9,9	5,0	8,8				
26. V.	10,0	5,9	7,0	5. VI.	9,8	6,0	9,1	27. V.	8,2	4,8	7,7				
28. V.	10,2	5,2	8,8	9. VI.	10,7	6,0	10,5	4. VI.	8,9	4,9	8.0				
Durch-schnitts-maße	10,5	5,9	7,6		10,2	5,6	8,2		9,8	5,2	8,8		5,2	3,0	1,3

37.

Gruppe e: Dialysat (Pergament)				Gruppe f: Dialysat (Schweinsblase)				Gruppe g: Dialysat (Blinddarm)				Gruppe h: Jodthyreoglobulin			
Datum der Metamorphose	Rumpflänge	Rumpfbreite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Metamorphose	Rumpflänge	Rumpfbreite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Metamorphose	Rumpflänge	Rumpfbreite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Metamorphose	Rumpflänge	Rumpfbreite	Länge eines Hinterbeins
22. V.	10,1	5,5	9,1	22. V.	10,0	5,2	7,5	20. V.	10,4	6,5	9,3	20. V.	8,4	5,1	6,9
24. V.	9,8	5,3	7,2	23. V.	9,9	5,0	8,0	21. V.	9,2	5,2	7,0	20. V.	8,9	5,1	4,2
26. V.	10,0	5,5	9,3	24. V.	10,0	5,3	7,0	22. V.	10,5	5,2	9,3	20. V.	9,3	4,9	8,2
27. V.	10,8	5,5	8,9	24. V.	10,5	5,7	8,0	24. V.	10,2	5,5	7,0	21. V.	6,0	4,0	2,1
28. V.	10,6	5,8	11,5	26. V.	9,5	5,8	7,6	24. V.	10,5	6,0	6,1	21. V.	6,0	4,5	2,5
31. V.	10,6	5,9	8,5	29. V.	9,5	5,0	6,1	26. V.	8,9	5,0	6,6	21. V.	6,2	4,0	2,8
2. VI.	10,2	5,9	8,1	30. V.	9,9	5,2	8,1	27. V.	9,6	5,2	6,0	21. V.	6,2	4,0	3,5
7. VI.	10,5	6,0	8,0	2. VI.	9,7	5,6	8,0	9. VI.	10,0	5,5	7,5	21. V.	8,0	5,2	4,8
				3. VI.	10,6	6,0	9,6					22. V.	6,3	3,8	3,0
				9. VI.	10,0	5,9	9,8					22. V.	7,1	4,0	4,1
Durchschnittsmaße	10,3	5,7	8,9		10,0	5,5	8,0		9,9	5,5	7,3		7,2	4,5	4,2

Gruppe n: Hydrolysierte Schilddrüse (H_2SO_4)				Gruppe o: Hydrolysierte Schilddrüse (H_2SO_4)				Gruppe p: Hydrolysierte Schilddrüse $Ba(OH)_2$				Gruppe q: Hydrolysierte Schilddrüse $Ba(OH)_2$			
Datum der Metamorphose	Rumpflänge	Rumpfbreite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Metamorphose	Rumpflänge	Rumpfbreite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Metamorphose	Rumpflänge	Rumpfbreite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Metamorphose	Rumpflänge	Rumpfbreite	Länge eines Hinterbeins
21. V.	10,8	5,7	10,1	24. V.	10,1	5,7	8,0	20. V.	9,9	5,5	8,5	22. V.	9,8	5,1	8,9
21. V.	11,0	5,8	9,5	25. V.	9,8	5,0	9,6	20. V.	10,1	4,8	7,5	22. V.	9,8	5,1	8,7
22. V.	11,0	5,3	9,1	25. V.	10,6	5,5	10,0	24. V.	10,0	5,0	8,5	24. V.	9,1	5,1	8,8
24. V.	10,8	5,0	10,0	26. V.	9,1	4,8	8,8	25. V.	9,7	5,0	9,9	24. V.	10,0	5,1	8,0
25. V.	10,8	5,5	10,0	26. V.	9,8	5,4	8,0	26. V.	9,0	5,1	6,5	26. V.	8,9	4,5	7,8
26. V.	10,0	5,9	7,8	26. V.	9,2	4,8	7,5	29. V.	9,2	5,2	7,2	27. V.	9,0	4,4	9,0
27. V.	11,2	5,9	11,2	28. V.	9,5	4,9	8,2	3. VI.	10,2	8,9	8,9	27. V.	9,1	4,8	9,1
28. V.	10,6	5,1	10,1		10,5	5,4	10,4	6. VI.	8,9	5,2	9,1	1. VI.	9,5	4,9	9,8
8. VI.	11,2	6,1	11,2	31. V.	9,8	5,0	9,7	7. VI.	10,8	5,8	10,0	6. VI.	8,5	5,0	8,2
				2. VI.	10,0	5,5	10,0					11. VI.	10,5	5,6	9,0
Durchschnittsmaße	10,8	5,6	9,9		9,8	5,2	9,0		9,8	5,2	8,5		9,4	5,0	8,7

tum und äußere Form zu besprechen. Als Unterlage dazu dienen die Abb. 59 und 60 und Tabelle 37, in der die Maße der einzelnen, kurz nach Durchbruch der Vorderbeine fixierten Fröschchen zusammengestellt sind.

Am kleinsten von allen sind die Tiere der Gruppe m, bei welchen trotz der starken anfänglichen Entwicklungsbeschleunigung auch die Extremitäten sehr klein geblieben sind. Größer und in allem besser durchgebildet sind die Tiere der Gruppen d (Abb. 59) und h (Abb. 60), doch bestehen auch zwischen diesen beiden deutliche Unterschiede. So besitzen die der Gruppe d sowohl besser differenzierte als auch längere Extremitäten; besonders an den Vorderbeinen ist dieser Unterschied deutlich wahrzunehmen. Dagegen ist die Schwanzreduktion bei Gruppe h durchgehends stärker.

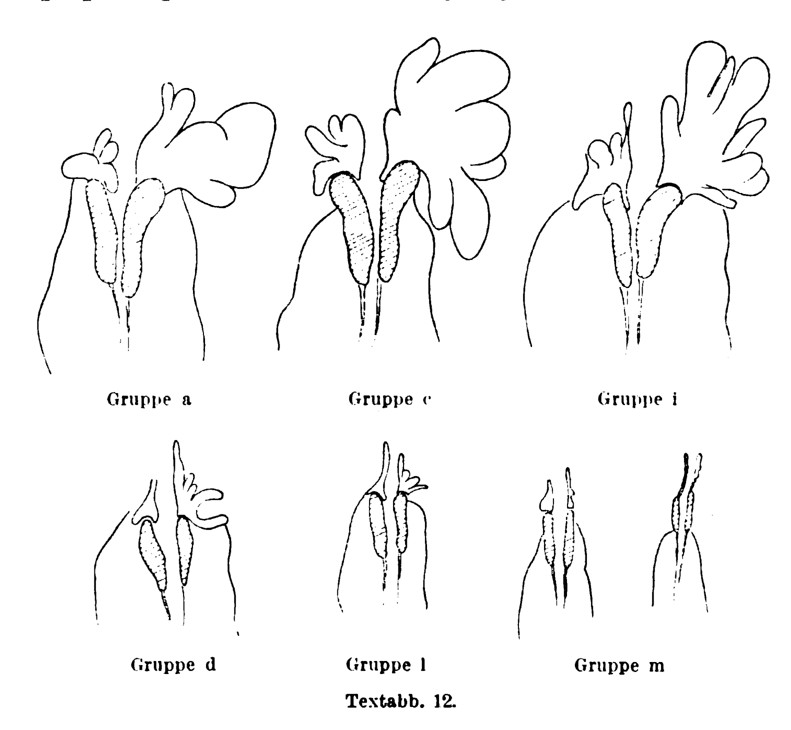
Im Gegensatz zu diesen drei Gruppen, welche durch ihr herabgesetztes Extremitätenwachstum, ihre geringe Körpergröße und ihre verstärkten Reduktionserscheinungen schon äußerlich deutlich von normal entwickelten Tieren abstechen, stehen die Tiere der sämtlichen übrigen Gruppen, welche das Aussehen normaler metamorphosierter Fröschchen zeigen und sich von diesen äußerlich nur dadurch unterscheiden, daß ihre Größe entweder über oder unter dem normalen Durchschnittsmaß liegt. Ersteres ist unter Berücksichtigung der Rumpfbreite bei der Gruppe i und zum Teil auch noch bei der Gruppe n der Fall. Merkwürdigerweise besitzen aber die Tiere der Gruppe i (Abb. 61) auffallend kurze, plumpe Extremitäten, deren Länge ganz beträchtlich hinter dem normalen Durchschnittsmaß zurückbleibt. Auch die Tiere der Gruppe n haben etwas kürzere Extremitäten, doch ist der Unterschied hier nicht sehr bedeutend. Bei den Gruppen b, c, (Abb. 62), e und k stimmt Rumpflänge und Rumpfbreite mit der Kontrolle ziemlich überein. Dagegen ist auch hier wieder das Extremitätenwachstum etwas zurückgeblieben. Bei den Gruppen f, g, l, o, p (Abb. 65) und q (Abb. 64) endlich stehen nicht nur die Beinlängen, sondern auch die Maße des Rumpfes deutlich unter dem normalen Durchschnittsmaß. Als Beispiel für die äußere Erscheinung der Tiere von Gruppe a, b, c, e und k wurde Abb. 62 (Gruppe c) ausgewählt, für jenes von Gruppe f, g, l, o, p und q Abb. 63 (Gruppe p) und 64 (Gruppe q)

Sehr auffallend ist der Unterschied der äußeren Form der Geschlechtsdrüsen. Wegen Zeitmangels konnten zwar bisher nur die Gruppen a, c, d, h, i und m unter diesem Gesichtspunkt näher betrachtet werden; die Differenzen sind aber so auffallend, daß sie trotzdem schon an dieser Stelle Erwähnung finden sollen (vgl. Textabb. 12).

Bei Gruppe c (Dialysat) findet man in Einklang mit der Kontrollgruppe durchweg große, gutentwickelte Gonaden auf umfangreichen Fettkörpern. Ganz ähnlich, vielleicht um geringes kleiner, sind die Keim-

drüsen bei Gruppe i (Nucleoproteid). Ganz erheblich kleiner sind sie dagegen in Gruppe d (eiweißhaltiger Schilddrüsenextrakt) und Gruppe h (Jodthyreoglobulin). Bei der letzten Gruppe sind die Fettkörper noch kleiner als bei Gruppe d. Am allerkleinsten aber sind die genannten Organe bei der mit Projodothyrin gefütterten Gruppe m.

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse des Versuches VII: Durch mehrtägige Hydrolyse von Schilddrüsengewebe mit kalter verdünnter Schwefelsäure läßt sich ein jodreiches Schilddrüsenpräparat gewinnen, das dem Thyreoglobulin näher steht als das



Textabb. 12.

Jodothyrin Baumanns. Es wurde als Projodothyrin bezeichnet. Diese Substanz übertraf im Kaulquappenversuch alle anderen gleichzeitig verfütterten Schilddrüsenpräparate, obwohl von ihr nur der vierte Teil der Gewichtsmenge zur Verfütterung kam (nämlich 0,05 g Trockensubstanz, während von den übrigen Präparaten je 0,2 g verabreicht wurden). Das Projodothyrin rief äußerst starke, überstürzte Entwicklungsbeschleunigung und Wachstumshemmung hervor, die zu schweren Mißbildungen führten. Sehr wirksam war ferner das Jodthyreoglobulin, das ebenso wie der nicht dialysierende Anteil eines wässerigen, aus entfetteter Schilddrüsentrockensubstanz gewonnenen, eiweißhaltigen Extraktes die charakteristischen Thyreoideaerscheinungen zur Folge hatte. Auch das Nucleoproteid der Schilddrüse be-



Tabelle

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe b: Dialysat frischer Thyreoidea durch Kollodium			Gruppe c: Dialysat entfetteter Thyreoidea durch Kollodium			Gruppe d: Dialysat frischer Thyreoidea durch Pergament		
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge
23,3	9,7	13,6	26,0	9,5	16,5	26,1	9,8	16,3	24,8	9,0	15,8
23,8	8,9	14,9	26,5	9,5	17,0	26,5	10,0	16,5	25,7	9,2	16,5
24,0	8,9	15,1	26,5	9,9	16,6	27,5	9,9	17,6	26,0	10,1	15,9
24,5	9,1	15,4	26,7	10,0	16,7	28,0	10,2	17,8	26,3	9,0	17,3
25,8	9,8	16,0	26,8	10,0	16,8	28,3	10,5	17,8	27,2	10,0	17,2
26,0	9,1	16,9	26,8	10,0	16,8	28,5	10,2	18,3	27,2	9,8	17,4
26,0	10,0	16,0	27,0	10,0	17,0	29,1	10,8	18,3	27,5	10,0	17,5
26,2	10,1	16,1	27,4	9,8	17,6	29,2	10,2	19,0	28,5	10,5	18,0
27,0	10,0	17,0	27,5	10,5	17,0	29,8	11,1	18,7	29,1	10,5	18,6
27,0	10,1	16,9	28,0	10,7	17,3	30,0	11,1	18,9	29,5	10,6	18,9
25,4	9,6	15,8	26,9	10,0	16,9	28,3	10,4	17,9	27,2	9,9	17,3

wirkte eine, wenn auch nicht sehr starke Beschleunigung der Metamorphose; im Gegensatze zum Jodthyreoglobulin rief es aber nicht nur keine Wachstumshemmung, sondern sogar eine Wachstumsförderung hervor. Der durch Aussalzen mit Ammonsulfat vom Eiweiß befreite wässerige Schilddrüsenextrakt war unwirksam. Von den Dialysaten wirkte in den verabreichten Dosen das durch Blinddarm dialysierte Präparat noch am meisten entwicklungsbeschleunigend, obwohl auch hier die Wirkung weit hinter eiweißhaltigen Schilddrüsenpräparaten zurückblieb und zudem nicht allgemein, sondern nur bei einigen Tieren hervortrat, während bei anderen das Larvalleben erheblich den normalen Termin überschritt. Bei den übrigen mit Hilfe von Pergament-, Schweinsblasen- oder Kollodiummembranen gewonnenen Dialysaten war kein besonderer entwicklungsfördernder Einfluß festzustellen. Auch die Wirkung der durch Säure- oder Alkalihydrolyse zu Peptonen abgebauten Schilddrüsensubstanz war bei den verabreichten Dosen recht gering. Das Körperwachstum blieb mit einer Ausnahme (Gruppe n) ebenso wie das Extremitätenwachstum hinter jenem der normalen Kontrolltiere etwas zurück. Im übrigen hatten aber die metamorphosierten Fröschchen normales Aussehen.

Versuch VIII.

Material: Rana-temporaria-Larven, die aus einem am 10. IV. 16 auf dem Urmundstadium eingebrachten Laichballen gezüchtet wurden.

Beginn des Versuches: 24. IV. 16. Alter der Tiere zu Anfang des Versuches demnach etwa 16 Tage.



38.

Gruppe e: Dialysat frischer Thyreoidea durch Schweinsblase			Gruppe f: 0,000 001 proz. Jodthyreoglobulinlösung			Gruppe g: 0,000 000 05 proz. Jodthyreoglobulinlösung			Gruppe h: 0,000 000 05 proz. Jodothyrinlösung		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
25,1	9,8	15,3	22,0	8,1	13,9	21,5	7,9	13,6	23,1	9,0	14,1
25,3	9,8	15,5	23,2	8,6	14,6	23,2	9,2	14,0	23,2	8,8	14,4
25,5	9,2	16,3	24,2	8,9	15,3	24,0	8,2	15,8	24,0	9,0	15,0
25,5	9,6	15,9	24,2	9,1	15,1	24,1	9,2	14,9	24,2	8,1	16,1
27,0	9,5	17,5	25,0	8,9	16,1	24,2	9,1	15,1	24,2	8,8	15,4
27,0	10,0	17,0	25,8	9,2	16,6	25,0	9,5	15,5	24,5	8,5	16,0
27,1	10,2	16,9	25,8	9,5	16,3	25,5	9,8	15,7	25,8	9,1	16,7
28,0	9,9	18,1	26,2	9,5	16,7	25,5	9,8	15,7	26,0	9,5	16,5
28,0	10,0	18,0	26,4	8,8	17,6	25,6	9,2	16,4	26,7	9,8	16,9
28,5	10,1	18,4	26,6	10,0	16,6	26,1	10,0	16,1	28,8	10,2	18,6
26,7	9,8	16,9	24,9	9,0	15,9	24,5	9,2	15,3	25,1	9,1	16,0

Durchschnittliche Größe: Gesamtlänge: 16,0 mm; Rumpflänge: 5,5 mm; Rumpfbreite: 3,5 mm.

Entwicklungsstadium: Kleine, typische Kaulquappen mit knopfartigen eben sichtbar werdenden Extremitätenanlagen.

Anzahl der Tiere: 8 Gruppen zu je 10 Tieren.

Versuchsanordung:

Gruppe a: Kontrolle.

,, b: Dialysat eines wässerigen Extraktes frischer Schilddrüsen durch Kollodiumhülle (Präparat I). Menge: 0,1 g Trockensubstanz.

,, c: Dialysat eines wässerigen Extraktes entfetteter Schilddrüsen durch Kollodiumhülle (Präparat II). Menge: 0,1 g Trockensubstanz.

,, d: Dialysat eines wässerigen Extraktes frischer Schilddrüsen durch Pergament (Präparat IV). Menge: 0,1 g Trockensubstanz.

,, e: Dialysat eines wässerigen Extraktes frischer Schilddrüsen durch Schweinsblase (Präparat V). Menge: 0,1 g Trockensubstanz.

,, f: Jodthyreoglobulin. Menge: 100 ccm einer 0,000 001 proz. Lösung.

,, g: Jodthyreoglobulin. Menge: 100 ccm einer 0,000 000 05 proz. Lösung.

,, h: Jodothyrin. Menge: 100 ccm einer 0,000 000 05 proz. Lösung.

Die Tiere befinden sich für gewöhnlich in großen, ca. 800 ccm fas-

Tabelle

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe b: Dialysat (Kollodium)			Gruppe c: Dialysat (Kollodium)			Gruppe d: Dialysat (Pergament)		
Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Rumpf-länge	Rumpf-länge	Länge eines Hinterbeins	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins
9,9	5,2	9,8	9,8	5,4	9,9	9,5	5,5	9,3	9,9	5,1	9,2
10,3	5,7	11,5	10,0	5,2	10,8	10,1	5,9	11,2	10,0	5,2	9,5
10,8	5,9	12,6	10,0	5,2	11,0	10,2	5,1	11,2	10,0	5,0	9,7
11,1	6,0	13,2	10,1	5,3	12,1	10,3	5,5	10,9	10,1	4,8	10,5
11,1	6,1	12,9	10,2	5,2	11,1	11,0	5,8	12,5	10,1	5,8	11,0
11,5	6,0	14,0	10,5	6,0	11,8	11,0	6,0	13,0	10,5	5,5	10,6
12,0	6,0	16,7	10,7	5,7	12,6	11,5	6,5	13,5	10,7	5,2	11,5
			10,8	6,0	11,8	11,7	6,1	12,5	10,9	5,2	11,8
			11,8	7,0	14,5				11,0	5,8	10,8
11,0	5,8	13,0	10,4	5,7	12,8	10,7	5,8	11,8	10,4	5,5	10,5

senden Schalen. Zur Zeit der Fütterung kommen sie auf 24 Stunden in kleine Porzellanschalen, welche je 100 ccm der betreffenden Lösungen enthalten.

Die Herstellung der Präparate I, II, III und IV erfolgt wie bei den analogen Präparaten I, II, IV und V des Versuches VII. Auch die Reaktionen der Präparate entsprechen den an dortiger Stelle gemachten Angaben.

Die erste Extraktfütterung erfolgt am 24. IV. Am folgenden Tag werden die Larven wieder in frisches Wasser gebracht.

Am 29. IV. findet eine zweite Extraktbehandlung mit den gleichen Mengen statt.

30. IV. Wasserwechsel.

4. V. Messung der einzelnen Versuchstiere (vgl. Tabelle 38).

Danach zeigen sämtliche mit Dialysaten behandelten Gruppen gegenüber der Kontrolle eine mäßige Steigerung des Wachstums, während die Durchschnittsmaße der Jodthyreoglobulin-, bzw. Jodothyringruppe um geringes hinter dem normalen Durchschnitt zurückbleiben.

7. V. Erneute Extraktbehandlung wie am 24. IV.

8. V. Wasserwechsel. Die mit den Dialysaten behandelten Tiere sind noch immer deutlich größer als die Kontrollarven. Die Entwicklung der Tiere stimmt dagegen mit jener der Kontrolle vollkommen überein. Die Larven der Gruppe f dagegen, die im Wachstum zurückgeblieben sind, besitzen etwas größere und etwas weiter differenzierte Hinterbeine.

16. V. Extraktbehandlung wie am 24. IV.

17. V. Wasserwechsel. Entwicklung in Gruppe d etwas beschleu-



39.

Gruppe e: Dialysat (Schweinsblase)			Gruppe f: 0,000001 proz. Jodthyreoglobulin			Gruppe g: 0,00000005 proz. Jodthyreoglobulin			Gruppe h: 0,00000005 proz. Jodothyrin.		
Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins
8,2	5,3	11,5	8,1	4,2	5,4	9,5	5,1	11,2	9,5	5,6	10,1
9,0	5,2	9,0	8,5	5,0	4,9	9,5	5,0	10,0	9,9	5,5	11,8
9,8	5,2	10,5	8,9	4,4	7,2	10,0	4,9	11,5	10,0	5,4	10,8
10,0	5,9	10,7	9,2	4,8	7,2	10,0	5,1	10,8	10,1	5,5	11,5
10,2	5,7	10,8	10,1	5,0	10,1	11,0	6,2	12,0	11,0	6,0	11,6
10,5	5,6	11,8	10,2	6,0	10,4	11,1	6,0	12,0	11,2	6,0	12,0
11,0	5,8	11,5	10,2	5,1	10,4	11,2	6,0	13,5	11,5	6,2	13,8
11,2	6,0	12,0	10,4	4,8	10,7	11,5	6,2	13,7			
11,8	6,5	12,2				12,8	6,8	15,6			
10,2	5,7	11,1	9,4	4,9	8,3	10,6	5,7	12,3	10,5	5,7	11,7

nigt. Bei diesen Tieren sind die hinteren Extremitäten während der letzten Tage etwas stärker geworden.

22. V. Letzte Fütterung. Von Präparat IV werden diesmal je 0,2 g verabreicht, von Jodthyreoglobulin und Jodothyrin dagegen die gleichen Mengen wie am 24. IV.

23. V. Wasserwechsel. Auch in Gruppe e läßt sich jetzt eine geringe Entwicklungsbeschleunigung feststellen, die sich in etwas stärkerem Extremitätenwachstum äußert. Bei einer Kaulquappe der Gruppe d brechen die Vorderbeine durch. Die von nun ab stattfindenden Metamorphosen sind in Textabb. 13 zusammengestellt.

Danach ist bei den mit den Dialysaten behandelten Gruppen eine geringe Entwicklungsbeschleunigung zu verzeichnen, insofern die Metamorphosen bei diesen Gruppen etwas eher beginnen als bei den Kontrolltieren. Außerdem vollenden in den genannten Gruppen innerhalb des gleichen Zeitraumes mehr Tiere die Metamorphose als in Gruppe a. Das letztere ist aber auch bei den Gruppen f und g der Fall.

Die Entwicklungsbeschleunigung ist bei den mit Dialysaten gefütterten Tieren auch im günstigsten Fall — bei Gruppe d — nur um geringes stärker als bei Gruppe f. Bedenkt man nun, daß die Dialysattiere während der Versuchsdauer dem Einfluß von 0,6 g der jeweiligen Dialysattrockensubstanz ausgesetzt werden, während die Larven der Gruppe f, selbst wenn sie die ganze im Wasser gelöste Menge resorbiert hätten (was jedoch sehr unwahrscheinlich ist), insgesamt höchstens 0,000 05 g Jodthyreoglobulin in sich aufgenommen haben können, so erkennt man deutlich, wie gering die den Dialysaten innewohnende entwicklungsbeschleunigende Wirkung ist. Da sich aber außerdem

gerade in den wirksameren, bei Gruppe d und e zur Anwendung gelangten Dialysaten Spuren von Eiweiß nachweisen ließen, so ist es nicht unwahrscheinlich, daß sie den entwicklungsbeschleunigenden Einfluß ihrem, wenn auch nur geringem Eiweißgehalt verdanken.

Bei dieser Sachlage ist auch der Einfluß auf das Wachstum und die Ausbildung des Körpers von Interesse, da die Schilddrüsenfütterung bekanntlich nicht nur Entwicklungsbeschleunigung, sondern auch Wachstumshemmung hervorruft. Dieselbe ist um so stärker, je höher

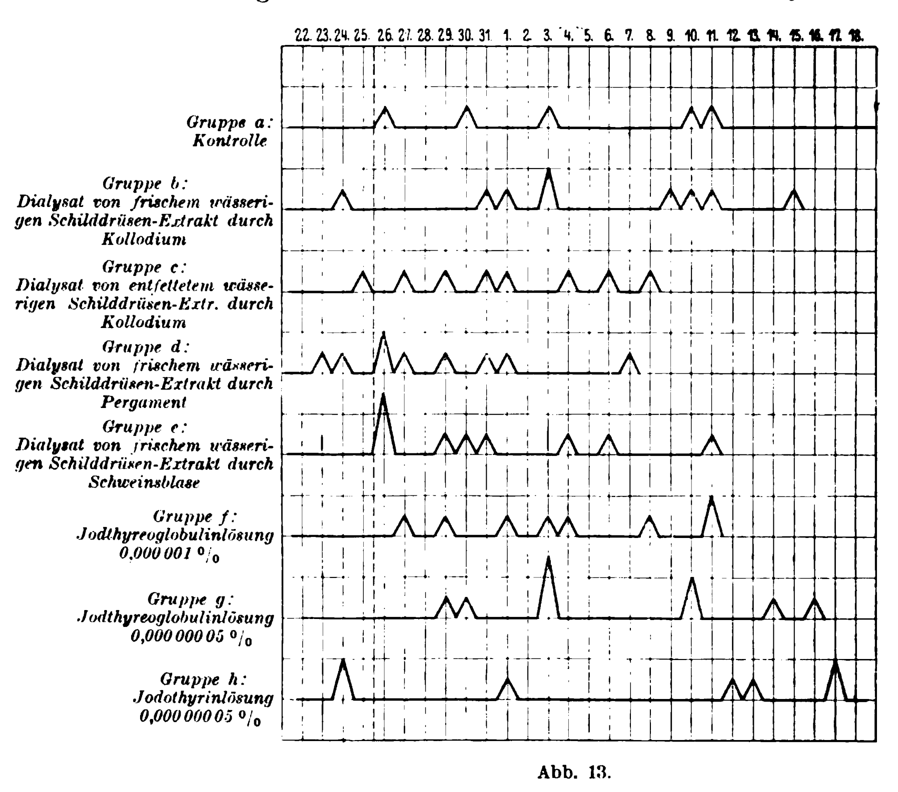


Abb. 13.

die zur Verfütterung gelangende, wirksame Substanz dosiert wird. Da zeigt sich nun im vorliegenden Versuch, daß die 0,000 001 proz. Lösung von insgesamt 0,000 05 g Jodthyreoglobulin eine erheblich stärkere wachstumshemmende Wirkung entfaltet als 0,6 g der verschiedenen Dialysattrockensubstanzen (vgl. Abb. 65—67 und Tabelle 39).

Ganz ähnliche Ergebnisse wie bei Gruppe b und c lassen sich schon durch 0,000 000 05 proz. Jodthyreoglobulinlösungen erzielen. Auffallend ist ferner, daß bei allen Dialysatgruppen, noch stärker aber bei der Jodthyreoglobulingruppe f, die Länge der Extremitäten hinter dem Normalmaße zurückbleibt. Im übrigen gleichen in sämtlichen Gruppen die metamorphosierten Tiere in der Ausbildung ihrer äußeren



Formen normal entwickelten Fröschchen. Als Beispiel für die mit Dialysaten behandelten Tiere dienen Abb. 65 (Gruppe d); Abb. 66 (Gruppe f), Abb. 67 (Gruppe h).

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse des Versuches VIII. Durch die Einwirkung relativ großer Mengen von Dialysaten aus wässerigen Schilddrüsenextrakten läßt sich nur geringfügige Entwicklungsbeschleunigung hervorrufen. Dabei sind diejenigen Dialysate, bei deren Gewinnung tierische Membranen benutzt wurden, wirksamer als die bei Verwendung von Kollodiummembranen erhaltenen. Bei den erstgenannten Dialysaten gelingt es nach starker Konzentrierung im Vakuum ständig Spuren von Eiweiß nachzuweisen. Es muß also zum mindesten als möglich bezeichnet werden, daß die geringe entwicklungsbeschleunigende Wirkung der genannten Dialysate ihrem Eiweißgehalt zuzuschreiben ist, zumal sich auch durch sehr stark verdünnte Jodthyreoglobulinlösungen noch deutliche Entwicklungsbeschleunigung hervorrufen läßt.

Das Wachstum wird durch die Dialysate anfangs günstig beeinflußt, nach der Metamorphose sind jedoch die Dialysattiere meist etwas kleiner als die Normaltiere. Stärker tritt die Wachstumshemmung bei 0,000 001 proz. Lösungen von Jodthyreoglobulin hervor. Selbst bei Verwendung einer 0,000 000 05 proz. Lösung von Jodthyreoglobulin oder Jodothyrin bleibt das Durchschnittsmaß der damit behandelten Tiere etwas hinter dem Normalmaß zurück. Die bei stärkerer Jodthyreoglobulin-, bzw. Jodothyrinfütterung so oft zu beobachtenden Mißbildungen bleiben bei Verwendung der äußerst stark verdünnten Lösungen aus. Die Wirkung kann demnach abgestuft werden.

Die äußere Form der Geschlechtsdrüsen konnte erst bei Gruppe a, b und f untersucht werden. Die Gonaden der Dialysattiere (Gruppe b) stimmen in Größe und Form weitgehend mit jenen der Kontrolltiere überein, auch hinsichtlich der Fettkörper. Bei den Jodthyreoglobulintieren (Gruppe f) sind dagegen Keimdrüsen wie Fettkörper bedeutend kleiner.

Versuch IX.

Material: Rana-temporaria-Kaulquappen, welche aus einem am 25. III. 16 auf dem Blastulastadium eingebrachten Laichballen aufgezüchtet worden waren.

Beginn des Versuches: 12. V. 16. Alter der Tiere zu Anfang des Versuches also: 50 Tage.

Entwicklungsstadium: Die Entwicklung der zu diesem Versuch benützten Kaulquappen ist nicht ganz einheitlich. Bei einem Teil der Larven, den weiter entwickelten, sind nämlich die hinteren Extremitäten etwa 4 mm lang; sie zeigen Differenzierung in Oberschenkel,



Unterschenkel und Fuß. Der Oberschenkel steht in leichter Abduction, der Unterschenkel ist adduziert und die Fußplatte, deren Zehen schon gut differenziert sind, liegt parallel der Schwanzflosse. Bei dem anderen Teil der Versuchstiere sind die erst 1,5 mm langen Extremitätenstummel noch wenig differenziert. Die durchschnittliche Gesamtlänge der erstgenannten Larven beträgt 31,0 mm, die der letztgenannten 28,0 mm. Die Verteilung erfolgt in der Weise, daß jede Gruppe aus zwei weiter entwickelten (Typus I) und fünf zurückgebliebenen Larven (Typus II) zusammengesetzt ist. Dadurch wurde möglichste Übereinstimmung der einzelnen Gruppen untereinander erreicht. Durch diese Anordnung sollte nebenbei noch die Frage untersucht werden, inwieweit das Versuchsresultat variiert, wenn die Tiere zu Beginn des Versuches bei gleichem Alter verschieden differenziert sind.

Anzahl der Tiere: 4 Gruppen zu je 7 Tieren.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle.
,, b: Dialysat von Jodothyrin (Präparat I)
,, c: Dialysat eines wässerigen Extraktes entfetteter Schilddrüse durch Kollodiumsack (Präparat II)
,, d: Jodiertes Serumalbumin (Präparat III)

Herstellung der Präparate. Präparat I: 0,3 g Jodothyrin (Bayer) werden in 100 ccm destilliertem Wasser fein verrieben und durch einen geprüften Kollodiumschlauch nach der auf S. 145 näher angegebenen Methodik gegen sehr langsam tropfendes destilliertes Wasser dialysiert. In das im Laufe von 24 Stunden gewonnene Dialysat (800 ccm) werden die Larven der Gruppe b übertragen.

Präparat II: Getrocknete und entfettete Thyreoideasubstanz wird wie bei Versuch V, Gruppe c (vgl. S. 159) 8 Tage lang gegen fließendes, destilliertes Wasser dialysiert. Am 9. Tage wird der Schlauch in 800 ccm destilliertes Wasser gehängt. Dieses im Laufe von 24 Stunden erhaltene Dialysat, das vollkommen klar und ungefärbt ist, wird zu Gruppe c benützt. Die an ihm ausgeführten Eiweißreaktionen fallen negativ aus.

Präparat III: Jodiertes Serumalbumin, das nach der auf S. 160 bei Versuch V. Gruppe e angegebenen Methode hergestellt wurde. 0,2 g der Substanz werden mit etwas Wasser verrieben und in die Versuchsschale der Gruppe d gespült.

---

48 Stunden nach Versuchsbeginn, also am 14. V. erfolgt der erste Wasserwechsel. Das Wasser der Gruppe b ist bereits seit dem 13. trüber als das der anderen Abteilungen.

Die Tiere der Gruppe b sehen etwas magerer aus. Die einzelnen Grup-



pen werden neuerdings der Einwirkung der verschiedenen Präparate ausgesetzt.

16. V. Wasserwechsel. Die Abmagerung der Larven in Gruppe b hat stark zugenommen. Die Bauchdecke ist leicht eingezogen, an den Schwanzspitzen treten als Anzeichen beginnender Reduktionsvorgänge Fältelungen auf. Die Entwicklung der hinteren Extremitäten ist etwas beschleunigt. Bei Gruppe c ist die Abmagerung nur sehr gering, von einer Einziehung des Leibes oder Fältelung der Schwanzspitze ist noch nichts zu beobachten. Gruppe d unterscheidet sich von der Kontrollgruppe noch in keiner Weise.

18. V. Die Jodothyrinerscheinungen bei Gruppe b werden immer stärker.

19. V. Messung sämtlicher Tiere mit dem Zirkel (vgl. Tabelle 40).

Tabelle 40.

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe b: Jodothyrindialysat.			Gruppe c: Thyreoideadialysat,			Gruppe d: Jodeiweiß		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
33,8	11,8	22,0	28,7	10,9	17,8	34,0	12,5	21,5	34,5	13,6	20,9
33,5	12,0	21,5	27,5	9,6	17,9	31,4	12,0	19,4	30,1	11,2	18,9
32,0	10,1	21,9	25,9	8,7	17,2	31,0	11,0	20,0	29,2	11,0	18,2
29,0	10,3	18,7	24,1	9,1	15,0	30,2	11,2	19,0	28,9	10,3	18,6
28,9	10,0	18,9	23,5	8,9	14,6	29,8	10,4	19,4	27,1	9,8	17,3
28,4	12,0	16,4	22,5	8,5	14,0	26,2	10,0	16,2	27,0	9,9	17,1
27,0	11,1	15,9	21,0	8,1	12,9	26,1	10,0	16,1			
30,3	11,0	19,3	24,7	9,1	15,6	29,8	11,0	18,8	29,5	11,0	18,5

Danach unterscheiden sich die Größenverhältnisse von Gruppe a, c und d nur in ganz geringem Grade. Deutlich tritt dagegen bei Gruppe b eine Verkleinerung des Rumpfes wie des Schwanzes zutage. An den Schwanzspitzen sind hier Fältelungen und Krümmungen zu beobachten, des weiteren sind die Flossensäume bedeutend verschmälert. Auch die Länge des Schädels erscheint bei den Larven der Gruppe b verkürzt. Zwischen Kopf und Rumpf treten seitlich die bekannten Einschnürungen auf. Was die Entwicklung der Hinterbeine anbelangt, so muß zwischen den zu Beginn des Versuches weiter entwickelten Larven einerseits und den zurückgebliebenen andererseits unterschieden werden. Bei den ersteren hat die Entwicklung ganz erhebliche Fortschritte gemacht. Die vollkommen entwickelten Hinterbeine stehen hier in Sprungstellung; die Muskulatur ist jedoch etwas schwächlich und dünn. Bei einer Larve ist übrigens auch schon ein Vorderbein durchgebrochen.



Bei dem anderen Teil der Tiere von Gruppe b ist wohl die Differenzierung der Extremitäten fortgeschritten, nicht aber das Wachstum. Die Hinterbeine sind infolgedessen noch sehr kurz, obwohl sich am Schwanz schon deutliche Reduktionserscheinungen bemerkbar machen.

In Gruppe c entspricht Größe und Ausbildung der Hinterbeine den bei den Kontrolltieren zu beobachtenden Verhältnissen. Die Kaulquappen der Gruppe d unterscheiden sich von den Normallarven hauptsächlich durch dunklere Pigmentierung.

23. V. In Gruppe b ist bei einem weiteren Tier eine vordere Extremität durchgebrochen.

25. V. Metamorphose eines Tieres der Gruppe b.

26. V. Die Larven werden photographiert und gemessen (vgl. Tabelle 41).

Tabelle 41.

	Gruppe a: Kontrolle				Gruppe b: Jodothyrindialysat.				Gruppe c: Thyreoideadialysat.				Gruppe d: Jodeiweiß			
	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge
Typ. I.	34,2	11,9	6,7	20,9	23,0	9,5	5,9	13,5	34,0	12,8	7,5	21,2	33,8	11,9	7,1	21,9
	34,0	12,0	7,2	22,0	metamorphos. am 25.V.				33,6	12,4	7,4	21,2	30,0	10,7	6,0	19,3
Typ. II.	32,6	11,5	6,9	21,1	25,4	8,6	5,4	16,8	31,0	11,2	6,2	19,8	29,5	10,5	6,0	19,0
	29,0	10,5	7,0	18,5	23,6	8,5	5,4	15,1	30,5	11,0	6,4	19,5	26,5	9,0	5,6	17,5
	28,7	10,4	6,1	18,3	22,5	8,8	5,8	13,7	30,0	10,4	6,0	19,6	26,5	9,0	5,1	17,5
	28,2	10,6	6,1	17,6	22,4	7,7	5,1	14,7	28,5	11,0	6,2	17,5	25,4	8,8	5,4	16,6
									26,5	9,6	5,5	16,9				
	31,1	11,1	6,7	20,0	23,4	8,6	5,3	14,8	30,6	11,2	6,4	19,4	28,6	10,0	5,9	18,6

Die Länge der Larven stimmt danach bei Gruppe a und c ziemlich überein. Nur die Rumpfbreite ist bei den Dialysattieren etwas geringer, wodurch die Kaulquappen einen schlankeren Eindruck erwecken. Durch einen Vergleich der Maße mit jenen vom 19. V. (vgl. Tabelle 40) läßt sich in Gruppe a und c geringes Wachstum feststellen. Bei Gruppe d, deren Tiere kleiner sind als in den erstgenannten zwei Gruppen, ist dagegen eine Größenabnahme zu verzeichnen. Die Rumpfbreite ist hier noch geringer als in Gruppe c. Am kleinsten sind die Larven der Gruppe b. Bei einem Tier (Typus II) sind beide Vorderbeine durchgebrochen. Dasselbe gleicht äußerlich einem normal metamorphosierten Tiere, jedoch sind die Beine noch sehr klein und schwächlich. Bei zweien der Gruppe sind die Extremitäten in der letzten Zeit gut gewachsen, bei zwei weiteren sind sie dagegen noch sehr klein. Auf Gruppe b folgt dem Grade der Entwicklung nach die Gruppe d. Die beiden großen Tiere der Gruppe (Typus I) besitzen ziemlich lange,

stark abduziert stehende Hinterbeine, bei den übrigen Larven ist die Entwicklung noch erheblich zurück. Die Umrißkontur des Rumpfes ist etwas geigenförmig. An der Schwanzspitze treten geringe Fältelungen auf. Die Pigmentierung der Larven ist sehr dunkel. Sehr unbedeutend sind die Unterschiede gegenüber den Kontrolltieren bei Gruppe c.

27. V. Metamorphose eines Tieres der Gruppe b.

1. VI. Desgleichen in Gruppe d.

10. VI. Desgleichen in Gruppe b.

12. VI. Desgleichen in Gruppe a.

13. VI. Desgleichen.

19. VI. In Gruppe b ist eine Larve etwas schwächlich; sie wird fixiert. Das Tier besitzt kleine, 2,0 mm lange, im übrigen aber gut differenzierte Hinterbeine, zwischen welchen der trennende ventrale Schwanzflossensaum völlig resorbiert ist. Die Lippen sind bis auf schmale Säume zurückgebildet. Die Hornhäkchen sind verschwunden, die Hornkiefer dagegen noch sichtbar. Die Darmspirale ist stark verkürzt, das Rohr jedoch ziemlich gedehnt. Die stark pigmentierte Leber ist recht klein; das Pankreas zeigt dagegen erst geringe Rückbildung.

29. VI. Metamorphose eines Tieres der Gruppe c. Sein Äußeres gleicht dem eines normal metamorphosierten.

30. VI. Desgleichen in Gruppe a.

3. VII. Desgleichen in Gruppe a und c.

4. VII. Metamorphose zweier Tiere in Gruppe c.

7. VII. Desgleichen in Gruppe d.

Am 10. VII. werden sämtliche noch lebenden Larven fixiert. In Gruppe a, c und d leben noch je drei Kaulquappen, in Gruppe b nur mehr eine. Zwei der Kontrollarven sind mittelgroß und kräftig, die dritte dagegen klein und schwächlich. Die beiden ersten zeigen vollkommen larvalen Typus. Die Lippen sind breit und mit vielen Hornhäkchen besetzt, die Länge der hinteren Extremitäten mißt etwa 4 mm. Die Darmspirale ist noch sehr umfangreich, ebenso das Pankreas. Bei der kleineren Kaulquappe sind die Hornzähnchen dagegen der Zahl nach verringert, die hinteren Extremitäten sind noch sehr klein, bohnenförmig gekrümmt und völlig undifferenziert. Die Darmspirale ist verkürzt, die Leber klein, pigmentiert. Ebenso ist das Pankreas ziemlich klein. Die äußere Form des Tieres ist aber noch ganz kaulquappenartig.

Das einzige noch lebende Tier der Gruppe b zeigt froschähnlichen Typus. Die Rumpfkontur ist seitlich eingezogen, der Leib aber noch ziemlich dick. Die Lippen sind verschwunden, vom Hornkiefer sind nur noch Fragmente erhalten. Die Hinterbeine sind klein (2,5 mm), aber gut differenziert. Die ventrale Flosse ist in der Kloakengegend ganz resorbiert. Die Darmspirale ist noch recht umfangreich, wenn auch



das Rohrlumen verengt ist. Die Leber ist mäßig pigmentiert und mittelgroß. Die Fettkörper sind nicht sehr groß, gelappt. Die Gonaden sind kurz und dick, wie Hoden.

Die Larven der Gruppe c zeigen noch larvalen Typus. Dementsprechend findet sich hier auch noch eine sehr umfangreiche Darmspirale. Die Kaulquappen der Gruppe d sind etwas weiter entwickelt als die der Gruppe c. Bei den zwei größeren Larven ist der ventrale Flossensaum zwischen den 4—5 mm langen Hinterbeinen schon resorbiert. Auch ist die Darmspirale weniger umfangreich als bei c. Bei dem kleinen Tier sind die Lippen bis auf Spuren verschwunden, ferner ist der Schwanz stark verschmälert. Das Darmrohr ist beträchtlich verkürzt und im duodenalen Abschnitt stark kontrahiert. —

Zum Schlusse sind in Tabelle 42 die Längenmaße einer hinteren Extremität sowie die Rumpfmaße der einzelnen metamorphosierten Tiere zusammengestellt. Danach stimmt die Rumpfgröße bei Gruppe a und c ungefähr überein (Gruppe c hat sogar etwas höhere Werte), während die Länge der Hinterbeine bei Gruppe c etwas hinter den Normalmaßen zurückbleibt. Das letztere ist auch bei Gruppe d der Fall, bei der jedoch auch der Rumpf meist etwas kürzer und schmäler ist. Bedeutend kleiner sind die Rumpf- und besonders die Extremitätenmaße bei Gruppe b (vgl. Tabelle 42).

Zusammenfassung der wichtigsten Resultate des Versuches IX: Die wirksame Substanz des Jodothyrins wird bei der Dialyse durch einen Kollodiumschlauch nicht zurückgehalten; das Dialy-

Tabelle 42.

Gruppe	Datum der Metamorphose	Rumpf-		Länge einer unteren Extremität		
		Länge	Breite	Oberschenkel	Unterschenkel	Fuß
a	12. VI.	11,7	6,0	4,9	4,2	6,2
	13. VI.	11,9	6,0	4,7	4,1	5,5
	30. VI.	10,9	5,9	4,5	4,0	5,4
	3. VII.	11,1	6,0	4,7	4,2	5,6
b	25. V.	10,0	5,3	3,1	2,7	3,2
	26. V.	7,3	4,7	0,8	0,6	0,5
	27. V.	8,8	5,9	2,1	2,0	2,5
	10. V.	8,4	5,3	2,8	2,6	3,4
c	29. VI.	12,5	6,5	4,0	4,0	5,7
	3. VII.	11,2	6,5	4,1	4,0	5,5
	4. VII.	11,4	6,4	4,2	3,6	5,6
	4. VII.	10,4	5,7	3,6	3,1	4,7
d	1. VI.	11,0	5,2	3,6	3,1	4,6
	7. VII.	10,8	6,0	3,8	3,6	4,2
	7. VII.	10,4	5,9	4,0	4,0	5,7

sat übt vielmehr auf Kaulquappen schon in starker Verdünnung einen entwicklungsbeschleunigenden und wachstumshemmenden Einfluß aus der sich mit der Thyreoideawirkung vergleichen läßt. Die Wirkung des Dialysates war im vorliegenden Versuch schwächer als bei direkter Jodothyrinverfütterung. Die zur Metamorphose gebrachten Jodothyrindialysattiere unterscheiden sich von normal metamorphosierten äußerlich nur dadurch, daß sowohl Rumpfgröße, wie Beinlänge geringer ist, als es normalerweise der Fall ist. Der Grad der Entwicklung der Tiere zu Beginn des Versuches ist für den Ausfall des Endresultates nicht belanglos. Bei gleichem Alter vollenden die weiter entwickelten Tiere die Metamorphose, während die zurückgebliebenen häufig nicht mehr dazu kommen, sondern immer schwächlicher werden und schließlich zugrunde gehen.

Das Thyreoideadialysat, das aus entfetteter, im übrigen aber unveränderter Schilddrüsensubstanz nach vorhergehender 8tägiger Dialyse gewonnen wurde, war unwirksam. Der Eintritt der Metamorphose wurde durch dasselbe eher verzögert als beschleunigt. Die Rumpfmaße der metamorphosierten Tiere entsprachen den normalen Verhältnissen. Bei den mit jodiertem Eiweiß gefütterten Tieren waren die Extremitäten durchschnittlich etwas kürzer. Auffallend war ferner die bei dieser Gruppe auftretende dunkle Pigmentierung. Eine Beschleunigung der Metamorphose wurde in diesem Versuche durch die Jodeiweißfütterung nicht erzielt.

Versuch X.

Material: Rana-temporaria-Kaulquappen. Herkunft wie bei Versuch IX (vgl. S. 192).

Beginn des Versuches: 15. V. 16. Alter der Larven zu Anfang des Versuches also 53 Tage.

Durchschnittliche Größe der Kaulquappen: Gesamtlänge: 24,0 mm; Rumpflänge: 9,0 mm.

Entwicklungsstadium: Kleine, in der Entwicklung etwas zurückgebliebene Kaulquappen mit kleinen, undifferenzierten, etwa 1 mm messenden Extremitätenstummeln.

Anzahl der Tiere: 4 Gruppen zu je 7 Larven.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle.
,, b: Thyreoideaextrakt a, entfetteter Äther-Chloroformdampfextrakt (Präparat I).
,, c: Thyreoideaextrakt b, mit Wasser ausgekochte Alkoholfällung eines wässerigen Extraktes entfetteter Schilddrüse (Präparat II).

Gruppe d: Thyreoideaextrakt c, abfiltrierter Absud von Präp. II (Präparat III).

Herstellung der Organpräparate: Präparat I: Mehrere Pferdeschilddrüsen werden in dünne Scheiben zerschnitten und hierauf nach der auf S. 146 beschriebenen Methodik durch Äther-Chloroformdämpfe im Vakuum extrahiert. Der zähflüssige Extrakt wird im Exsiccator über $CaCl_2$ noch weiter eingedickt. Nach 14 Tagen wird die Substanz mit etwas absolutem Alkohol fein verrieben und der Alkohol sodann verjagt. Das feine Pulver wird sodann über dem Wasserbad in reinem Aceton mit Rückflußkühler gekocht. Nach 24 Stunden wird der leicht gelblich gefärbte Acetonextrakt abgegossen; nach kurzem Trocknen wird in gleicher Weise mit Toluol und schließlich mit absolutem Alkohol extrahiert. Zuletzt wird der abfiltrierte Rückstand noch mehrere Stunden mit Äther ausgeschüttelt und schließlich getrocknet. Das so gewonnene Präparat stellt ein graugefärbtes, in Wasser unlösliches, scharfkörniges Pulver dar. 0,05 g dieser Substanz werden mit etwas Wasser angerieben und in die Schale der Gruppe b geschüttet. Reaktionen des entfetteten Extraktes wie auf Seite 146.

Präparat II und III: Mehrere Pferdeschilddrüsen werden nach der auf S. 106 angegebenen Methode zerquetscht, getrocknet und extrahiert. Ungefähr 30 g des extrahierten Pulvers werden mehrere Stunden lang mit etwa 100 ccm destilliertem Wasser geschüttelt, durch Seide filtriert und sodann in der auf S. 159 geschilderten Weise durch einen Kollodiumschlauch gegen tropfendes destilliertes Wasser dialysiert. Nach 8 Tagen wird die Dialyse unterbrochen und der im Kollodiumschlauch befindliche Rückstand mit der dreifachen Menge 96 proz. Alkohols versetzt. Sodann wird von dem entstandenen Niederschlag abgenutscht. Der Prozeß geht nur sehr langsam vonstatten, so daß die wässerig-alkoholische Flüssigkeit erst nach 24 Stunden vollkommen abfiltriert ist. Der Filterrückstand wird mit absolutem Alkohol geschüttelt und nochmals abgenutscht, was nunmehr sehr rasch vor sich geht. Dann wird die Fällung mit Äther geschüttelt, nochmals filtriert und getrocknet. Das gelblichweiße Pulver wird mehrere Stunden lang mit 100 ccm destilliertem Wasser geschüttelt, einige Stunden lang gekocht und zuletzt filtriert. Das klare, farblose Filtrat dient als Präparat II für Gruppe c, der weißliche Rückstand als Präparat III für Gruppe d. Beide Präparate geben Biuret- und Eiweißreaktion.

Am 16. V., also nach 24stündiger Einwirkung erfolgt der erste Wasserwechsel.

19. V. Gruppe b c, und d lassen Thyreoideawirkung erkennen, wobei jedoch zwischen den einzelnen Gruppen deutliche Unterschiede



bestehen. Am meisten gleichen sich äußerlich die Larven der Gruppe b und d. Bei beiden haben bereits Einschmelzungsprozesse an den Schwanzspitzen stattgefunden, während bei Gruppe c der Schwanz noch lang und breitflossig ist. Dagegen unterscheidet sich Gruppe c von der Kontrollgruppe durch eine sichtliche Verschmälerung des Rumpfes. Bei Gruppe b, c und d läßt sich eine beschleunigte Differenzierung der kleinen Extremitätenstummel beobachten, am stärksten bei Gruppe d. Die Maße der einzelnen Tiere finden sich in Tabelle 43 zusammengestellt.

Tabelle 43.

Gruppe a: Kontrolle				Gruppe b: Thyreoideaextrakt a.				Gruppe c: Thyreoideaextrakt b.				Gruppe d: Thyreoideaextrakt c.			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge
23,0	9,6	6,0	13,4	19,5	8,9	5,0	10,6	23,0	7,7	4,9	15,3	20,3	8,2	4,5	12,1
25,0	9,0	5,8	16,0	22,0	8,7	5,1	13,3	23,5	8,0	4,2	15,5	19,5	7,8	4,6	11,7
25,2	9,5	5,9	15,7	23,0	8,6	5,0	14,4	23,5	8.1	4,8	15,4	21,6	8,4	5,4	12,4
25,6	9,8	6,0	15,8	23,2	9,1	5,1	14,1	24,5	8,5	4,9	16,0	22,0	8,5	5,0	13,5
26,4	9,7	5,9	16,7	24,0	9,0	5,2	15,0	26,2	9,0	5,2	17,2	22,3	8,2	5,0	14,1
26,5	9,7	6,5	16,4	24,1	9,1	5,4	15,0	28,5	9,4	5,4	19,1	25,5	9,3	5,4	16,2
25,2	9,5	6,0	15,7	22,6	8,9	5,2	13,7	24,9	8,5	5,0	16,4	21,9	8,5	5,0	13,4

21. V. Die Larven der Gruppe b liegen tot in der Schale, ebenso die Mehrzahl der Tiere von Gruppe d, während die Kaulquappen von Gruppe a und c noch sämtlich leben. In Gruppe c sind die Tiere kleiner als in Gruppe b, obwohl auch deren Größe gegenüber den Maßen vom 19. V. ganz erheblich zurückgegangen ist. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen beruht nicht nur auf einer vermehrten Reduktion des Schwanzes, sondern auch auf einer stärkeren Abnahme der Rumpfgröße (vgl. Tabelle 44).

Die ganze Körperform der Tiere von Gruppe b und d ist, zum Teil infolge von Ödemen in der Unterkiefergegend, plump. Der Kopf ist bei Gruppe b weniger verkürzt als bei Gruppe d. Das Maul liegt bei den Larven der ersteren ganz vorn an der Kopfspitze; Hornhäkchen und Hornkiefer sind verschwunden, die Lippen sind aber noch als schmale Säume sichtbar, während sie bei Gruppe d völlig resorbiert sind. Weder bei Gruppe b noch d ist eine der vorderen Extremitäten durchgebrochen. Die hinteren Extremitäten sind bei Gruppe b noch klein und stummelartig. Sie zeigen Andeutung einer Differenzierung in Oberschenkel-, Unterschenkel- und Fußanlage und stehen abduziert. In Gruppe d sind die Beinanlagen etwas länger und noch stärker abduziert. Außer-

Tabelle 44.

Gruppe a: Thyreoideaextrakt a.					Gruppe d: Thyreoideaextrakt c.				
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Länge eines Hinterbeins	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Länge eines Hinterbeins
12,5	8,4	5,0	4,1	2,0	9,8	5,0	4,8	4,8	1,0
13,0	6,8	5,2	6,2	1,5	10,5	5,8	4,2	4,7	1,8
13,1	7,2	5,0	6,2	1,5	12,1	6,1	4,8	6,0	2,1
13,1	7,0	4,9	6,1	1,3	12,8	6,7	4,9	6,1	2,0
13,9	7,4	5,0	6,5	1,5	15,6	7,8	5,0	7,8	2,0
15,5	7,0	4,8	8,5	1,5					
13,5	7,3	5,0	6,2	1,6	12,2	6,3	4,7	5,9	2,0

dem ist bei ihnen auch die Differenzierung etwas weiter fortgeschritten: man sieht bereits die Zehenanlagen.

Der Schwanz bildet bei beiden Gruppen nur mehr einen dicken, fleischigen, flossenlosen Stummel. Ein Teil der Larven in Gruppe d zeigt außerdem noch eine starke kyphotische Verkrümmung der Wirbelsäule. Die Darmspirale ist bei allen erheblich reduziert, ebenso das Pankreas.

25. V. Von den 6 noch lebenden Larven der Gruppe c zeigen vier starke Reduktionserscheinungen am Schwanze (vgl. Tabelle 45). Die Flossensäume sind bei diesen Tieren fast völlig verschwunden. Der Schädel ist bedeutend verkürzt. Das Kopfskelett hat beträchtliche Umwandlungen erfahren. Besonders ist der nasale Teil so stark verkürzt, daß die vorstehenden Augen fast ganz an das vordere Kopfende zu liegen kommen. Tiefgehende Unterschiede zeigt auch die Ausbildung des Maules. Während jenes der Kontrollquappen noch vollkommen larvalen Charakter besitzt, wie Lippen, Papillen, Leisten, Hornhäkchen und Hornkiefer, ist jenes der Thryeoideatiere völlig zahnlcs; Papillen und Lippen sind verschwunden. Der Unterkiefer ist hier stark nach unten gebogen, wodurch ein völliges Schließen der Mundöffnung unmöglich wird.

Bei den vier genannten Thyreoideatieren ist je eine vordere kleine Extremität durchgebrochen. Auch die Hinterbeine sind noch klein, im übrigen aber ganz gut differenziert; die Zehenanlagen sind ganz gut zu erkennen, während die Extremitätenanlagen der Kontrolltiere noch recht unentwickelt sind.

Das Darmrohr ist bedeutend verkürzt und stark verengt. Die Magenblase ist gedehnt; die dunkel pigmentierte Leber wird an Größe von der stark gefüllten Gallenblase fast übertroffen. Das Pankreas ist stark verkleinert. — Die zwei übrigen Tiere der Gruppe zeigen die geschil-

derten Erscheinungen in etwas geringerem Maße. Insbesondere ist bei ihnen die Schwanzreduktion noch geringer. Die Maße der einzelnen Tiere gehen aus Tabelle 45 hervor.

Tabelle 45.

Gruppe	Gesamtlänge	Rumpf- länge	Rumpf- breite	Schwanzlänge	Länge eines Hinterbeines
a: Kontrolle. . . .	26,2	9,5	5,9	16,7	1,5
c: Thyreoidea-extrakt b . .	14,2	6,9	3.9	7,3	2,1
	14,6	7,0	5,2	7,6	2,1
	15,1	6,5	4,5	8,6	2.1
	16,0	6,5	4,2	9,5	2,0
	18,0	6,5	3,8	11,5	1,8
	20,1	5,9	3,8	14,2	1,2
Durchschnitt von Gruppe c	16,3	6,5	4,2	9,8	1,9

Ein Teil der Larven wird fixiert, der Rest liegt am 27. V. tot in der Schale. Keines der Tiere hat die Metamorphose völlig beendet.

Zusammenfassung der wichtigsten Resultate des Versuches X. Sämtliche in dem Versuche zur Anwendung gelangten Thyreoideaextrakte erwiesen sich als stark wirksam. Doch lassen sich zwischen den einzelnen Gruppen gewisse Unterschiede feststellen.

Sehr rasch wirkte der durch Äther-Chloroformdämpfe im Vakuum aus frischer, unveränderter Drüsensubstanz gewonnene Extrakt, dessen Fettsubstanzen nach der Gewinnung durch Extraktion mit Aceton, Toluol, Alkohol und Äther entfernt worden waren. Es geht daraus hervor, daß der Drüse durch diese Extraktionsmethode der sog. „Cellulären Dialyse" (Dubois, Dastre) außer Fetten auch noch andere, nicht fettartige Stoffe entzogen werden, und weiterhin, daß die charakteristische Wirkung der Schilddrüse auf Entwicklung und Wachstum nicht an ihre Fettsubstanzen gebunden ist. Der wirksame Anteil der Äther-Chloroformdämpfe-Extraktion ist vielmehr stark eiweißhaltig.

Sehr intensiv war auch die Wirkung einer mit Wasser ausgekochten Alkoholfällung eines wässerigen Extraktes aus entfetteter Schilddrüse. Nach dem Gange der Herstellung bestand die Alkoholfällung zur Hauptsache aus koaguliertem Jodthyreoglobulin. Weder die dabei vorausgegangene 8tägige Dialyse noch die durch das mehrstündige Kochen mit destilliertem Wasser erfolgte Koagulation vermag also den spezifischen Einfluß des in der Schilddrüse vorhandenen spezifisch wirkenden Stoffes wesentlich zu vermindern. (In Versuch V,





Gruppe b, hatte die unveränderte, entfettete Trockensubstanz unter übereinstimmenden äußeren Veränderungen ebenfalls 6 Tage nach Beginn der Fütterung den Tod der Tiere zur Folge.)

Den beiden genannten Extrakten (Präparat I und III) ist es eigen, daß sie schon in kurzer Zeit den Tod der damit gefütterten Tiere herbeiführen, nachdem sie vorher Entwicklungsbeschleunigung und rapiden Abbau von Körpersubstanz hervorgerufen haben. Das Ende der Tiere tritt spontan bereits vor Durchbruch der vorderen Extremitäten ein.

Auch der durch Kochen der Alkoholfällung gewonnene, und davon abfiltrierte wässerige Extrakt hat starke Wirkung, diesselbe tritt hier jedoch im Vergleich zu den beiden anderen Präparaten langsamer ein; die Tiere sterben weniger rasch ab, so daß es meist noch zum Durchbruch eines Vorderbeines kommt. Schließlich hat aber auch dieses Präparat den frühzeitigen Tod der Larven zur Folge. Der Extrakt ist eiweißärmer als der bei Gruppe b und d verwandte, da die Hauptmenge des Eiweißgehaltes durch das Kochen koaguliert und ausgeschieden wurde; völlig eiweißfrei ist er jedoch, wie die Reaktionen zeigen, nicht, vornehmlich deshalb, weil das Kochen bei neutraler Reaktion und ohne Zusatz von Neutralsalzen erfolgte. Es besteht daher Grund zur Annahme, daß die mildere Wirkung des für Gruppe c benützten Extraktes auf dessen geringeren Eiweißgehalt zurückzuführen ist.

Versuch XI.

Material: Kaulquappen von Bufo vulgaris. Dieselben wurden am 15. V. aus einem Weiher bei München geholt. Sie waren zur Zeit des Fanges noch ziemlich klein. Die äußeren Kiemen waren schon verschwunden. Die Tiere saßen aber noch in Haufen beisammen. Man kann beim Fangen des öfteren beobachten, daß in ruhigen Weihern die Krötenkaulquappen eines Laichballens noch ziemlich lange Zeit nach dem Ausschlüpfen in einer Stammesgruppe beisammenbleiben. Fischt man sich dann eine derartige Schar heraus, so kann man sicher sein, Abkömmlinge eines Elternpaares zu bekommen. Nach dem Einbringen ins Institut wurden die Larven in einem großen Aquarium ihrer Weiterentwicklung überlassen.

Beginn des Versuches: 1. VI. 16.

Durchschnittliche Größe der Larven: Gesamtlänge: 23,0 mm. Rumpflänge: 9,5 mm.

Entwicklungsstadium: Typische junge Kaulquappen mit kleinen, ca. 1 mm langen bohnenförmigen Extremitätenanlagen.

Anzahl der Tiere: 3 Gruppen zu je 6 Tieren.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle.

„ b: jodiertes Serumalbumin (Präparat I).

Gruppe c: entfettete Thymustrockensubstanz (Präparat II).

Herstellung der Präparate:

Das als Präparat I bezeichnete, von Merck bezogene, krystallisierte Serumalbumin wurde in der auf S. 160 beschriebenen Weise jodiert. Es kam in jeweiligen Mengen von 0,1 g zur Verfütterung.

Präparat II: Zwei frische Kalbsthymen werden mittels des Latapieschen Apparates zerquetscht. Der dünnflüssige Brei wird auf großen Glasplatten in dünner Schicht aufgestrichen und mit Hilfe eines Föhnapparates rasch getrocknet. Die abgekratzten Schuppen kommen hierauf noch auf 24 Stunden in einen mit H_2SO_4 und NaOH beschickten Vakuumexsiccator. Hieran schließt sich eine 24stündige Extraktion mit Toluol im Wiechowskyschen Apparat, nach welcher die Organsubstanz zu einem feinen Pulver zermahlen und einer weiteren 48stündigen Toluolextraktion unterworfen wird. Dieser folgt eine ebenso lange Extraktion mit absolutem Alkohol und eine solche mit Äther. Die entfettete und getrocknete Thymussubstanz wird in Mengen von 0,1 g an die Tiere der Gruppe c verabreicht. —

1. VI. Erste Fütterung mit je 0,1 g Trockensubstanz. Dieselbe wird am 3., 5., 7., 9., 11. und 13. VI. wiederholt. Das Wasser wird während dieser Zeit täglich einmal gewechselt. Die Larven der Gruppe b sehen am 5. VI. etwas schlanker aus. Am 10. VI. kommt dieser Unterschied, zumal die Tiere auch im Längenwachstum etwas hinter den Normalquappen zurückgeblieben sind, noch deutlicher zum Vorschein. Gleichzeitig sind bei ihnen die Hinterbeine etwas weiter entwickelt.

15. VI. Letzte Fütterung. Zwischen den Gruppen a und c besteht kein wesentlicher Unterschied. Die Larven der Gruppe b sind dagegen kleiner und schmächtiger; die Hinterbeine, welche bei dieser Gruppe in der Entwicklung voran sind, fallen durch ihre grazile Gestalt und schwächliche Muskulatur auf (vgl. auch Abb. 68—70 und Tabelle 46).

Tabelle 46.

Gruppe a: Kontrolle				Gruppe b: Jodiertes Eiweiß				Gruppe c: Entfettete Thymus			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge
24,9	10,0	6,5	14,9	20,0	8,9	5,6	11,1	25,0	10,0	6,2	15,0
25,0	10,2	6,1	14,8	20,5	9,0	5,1	11,5	25,0	10,2	6,5	14,8
25,6	10,5	6,7	15,1	21,4	9,1	5,4	12,3	25,5	10,6	6,4	14,9
26,0	10,5	6,7	15,5	21,7	9,1	5,7	12,6	26,2	10,5	6,8	15,7
27,3	10,7	7,0	16,6	21,8	9,5	5,4	12,3	26,7	10,5	6,8	16,2
28,5	11,4	7,1	17,1	22,5	9,0	5,4	13,5	27,9	11,2	7,0	16,7
26,2	10,5	6,7	15,7	21,3	9,1	5,4	12,2	26,0	10,5	6,6	15,5



16. VI. Wasserwechsel.

17. VI. Bei einer Kaulquappe der Gruppe b ist eine vordere Extremität durchgebrochen. Die Larven dieser Gruppe unterscheiden sich von jenen der anderen immer deutlicher durch ihre geringere Größe, die Schwanzreduktion und weiter fortgeschrittene Entwicklung. Die Entwickung der Thymustiere ist im Vergleich zu Gruppe a nicht verlangsamt.

18. VI. Metamorphose eines Tieres der Gruppe b. Bei zwei weiteren Kaulquappen ist je eine vordere Extremität im Durchbrechen.

19. VI. Messung sämtlicher Larven (vgl. Tabelle 47).

Tabelle 47.

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe b: Jodiertes Eiweiß			Gruppe c: Entfettete Thymus		
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge
26,2	11,0	15,2	16,8	8,7	8,1	26,2	10,5	15,7
27,3	10,9	16,4	19,0	9,1	9,9	26,5	10,7	15,8
27,4	11,0	16,4	19,3	9,0	10,3	27,0	11,0	16,0
27,9	10,9	17,0	20,4	9,1	11,3	27,2	11,0	16,2
28,0	10,8	17,2	22,0	9,0	13,0	28,5	11,5	17,0
30,2	11,1	19,1						
27,8	10,9	16,9	19,4	9,0	10,4	27,1	10,9	16,2

Der Größenunterschied zwischen Gruppe a und b hat sich also noch weiter verstärkt. Bei der Mehrzahl der Tiere der letztgenannten Gruppe sind die Schwanzspitzen erheblich reduziert und die Flossensäume beträchtlich verschmälert. Die gut entwickelten Hinterbeine stehen in Sprungstellung, sind aber noch immer dünner als bei normalen Tieren. Die Thymuslarven zeigen völlige Übereinstimmung mit den Kontrolltieren.

20. VI. Metamorphose eines Tieres der Gruppe b.

21. VI. Desgleichen.

22. VI Desgleichen in Gruppe c.

23. VI. Desgleichen in Gruppe b.

24. VI. Desgleichen.

27. VI. Metamorphose je eines Tieres der Gruppen a und c.

28. VI. Desgleichen in Gruppe a (zwei Tiere) und Gruppe c (ein Tier).

29. VI. Desgleichen in Gruppe c.

30. VI. Desgleichen in Gruppe a (zwei Tiere).

2. VII. Desgleichen in Gruppe a und c (je ein Tier).

Darnach ist der Eintritt der Metamorphose bei Gruppe b etwas beschleunigt, während Gruppe c mit Gruppe a ziemlich übereinstimmt. Die metamorphosierten Tiere der Gruppe b gleichen hinsichtlich ihrer äußeren Form und dem Entwicklungsstand ihrer Bauchorgane normal entwickelten Tieren. Nur ist ihre Rumpflänge etwas geringer und die Extremitäten sind etwas zarter. Die Größe der mit Thymussubstanz gefütterten Tiere stimmt mit jener der Kontrolltiere überein.

Zusammenfassung der Ergebnisse des Versuches XI: Durch oftmalige Fütterung mit jodiertem Serumalbumin war es möglich, die Entwicklung mittelgroßer Krötenlarven zu beschleunigen, so daß sie etwas eher metamorphosierten als die gleichalten Kontrolltiere. Im übrigen unterschieden sich dieselben von den normalen Vergleichstieren durch etwas geringere Größe und durch die Zartheit ihrer im übrigen aber normal ausgebildeten Hinterbeine. Die Fütterung mit entfetteter Thymustrockensubstanz übte dagegen weder auf das Körperwachstum, noch auf die Entwicklung irgendwelchen äußerlich erkennbaren Einfluß aus. Dabei ist aber zu beachten, daß die Fütterung erst auf einem mittleren Entwicklungsstadium begann.

Versuch XII.

Material: Kaulquappen von Bufo vulgaris. Herkunft wie bei Versuch VIII.

Beginn des Versuches: 29. V. 16.

Durchschnittliche Größe der Larven: Gesamtlänge: 23,0 mm; Rumpflänge: 9,5 mm.

Entwicklungsstadium: Typische junge Kaulquappen mit kleinen, etwa 1,0 mm langen Extremitätenanlagen.

Anzahl der Tiere: 4 Gruppen zu je vier Larven.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle.
„ b: Thyreoideaextrakt I (Eisessigextrakt eines entfetteten Äther-Chloroformdämpfeextraktes) (Präparat I).
„ c: Thyreoideaextrakt II (Rückstand von I) (Präparat II).
„ d: veraschter Äther-Chloroformdämpfeextrakt (Präparat III).

Herstellung der Extrakte:

Als Ausgangsmaterial dient ein durch Äther-Chloroformdämpfe im Vakuum aus frischen Pferdeschilddrüsen gewonnener Extrakt (Methodik vgl. S. 146). Derselbe wurde wie bei Versuch X (S. 199) mit Aceton, Toluol, Alkohol und Äther entfettet und getrocknet. Das so erhaltene grau gefärbte Pulver wird mehrere Stunden lang mit Eisessig gekocht



und heiß filtriert. Das Filtrat wird auf dem Wasserbad langsam zur Trockne eingedampft. Der dabei erhaltene Rückstand wird als Präparat I an die Tiere der Gruppe b verfüttert. Der beim Abfiltrieren des obigen Extraktes auf dem Filter zurückgebliebene Rückstand, der mehrmals mit destilliertem Wasser gewaschen wird, dient als Präparat II für Gruppe c.

Zur Gewinnung des Präparates III wird der getrocknete, im übrigen aber unveränderte Äther-Chloroformextrakt im elektrischen Ofen verascht. Die dabei erhaltene, allerdings nur sehr geringe Aschenmenge kommt in Gruppe d zur biologischen Untersuchung. —

29\. V. Erste Fütterung.

30\. V. Wasserwechsel.

31\. V. Die Tiere der Gruppe c zeigen an den Schwänzen starke Reduktionserscheinungen. Außerdem ist der Schädel verkürzt. Die Beschleunigung der Extremitätenentwicklung ist dagegen nicht sehr stark.

3\. VI. In Gruppe c zunehmende Thyreoideawirkung. In Gruppe b und d sind dagegen noch keine besonderen Veränderungen eingetreten (Maße vgl. Tabelle 48).

Tabelle 48.

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe b: Thyreoideaextrakt a.			Gruppe c: Thyreoideaextrakt b.			Gruppe d: Veraschter Thyreoidea-extrakt		
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge
24,9	10,0	14,9	24,8	10,1	14,7	19,7	8,5	11,2	25,0	10,5	14,5
25,0	10,4	14,6	25,0	10,5	14,5	20,0	9,1	10,9	25,0	10,0	15,0
25,2	10,2	15,0	25,5	10,2	15,3	21,3	8,8	12,5	25,3	10,6	14,7
25,4	10,7	14,7	25,7	10,4	15,3	21,7	9,0	12,7	25,5	10,3	15,2
25,1	10,3	14,8	25,2	10,3	14,9	20,6	8,8	11,8	25,2	10,3	14,9

4\. VI. Die Larven der Gruppe c sind alle tot. Der Kopf der Tiere ist stark verkürzt, die Hornzähnchen sind verschwunden. Der Entwicklungsstand der hinteren Extremität zeigt gegenüber der Kontrollgruppe nunmehr erhebliche Beschleunigung. Die Vorderbeine sind jedoch noch nicht durchgebrochen. Der Schwanz ist stark verkürzt, ebenso das Darmrohr. Die Larven in Gruppe b und d gleichen den normalen Kaulquappen der Gruppe a.

15\. VI. Abbruch des Versuches. Zwischen Gruppe a, b und d kein Unterschied.

Zusammenfassung der Ergebnisse des Versuches XII: Durch Kochen des mit Äther-Chloroformdämpfen im Vakuum der Schilddrüse entzogenen und hierauf mit Aceton, Toluol, Alkohol und Äther entfetteten Extraktes mit Eisessig wird seine Wirksamkeit nicht zerstört. Der dabei erhaltene, abfiltrierte und eingeengte Eisessig-Extrakt ist dagegen unwirksam. Das gleiche gilt von dem veraschten Ausgangsmaterial.

Versuch XIII.

Material: Bufonen-Kaulquappen, welche anfangs Juli in der Nähe von München bei Lochhausen gefangen worden waren.

Beginn des Versuches: 9. VII. 16.

Durchschnittliche Größe der Larven: Gesamtlänge 21—22 mm; Rumpflänge 9,5 bis 9,7 mm.

Entwicklungsstadium: Typische Kaulquappen mit kleinen, 2 mm langen hinteren Extremitätenanlagen, welche noch wenig Differenzierung zeigen und der Körperwand dicht anliegen.

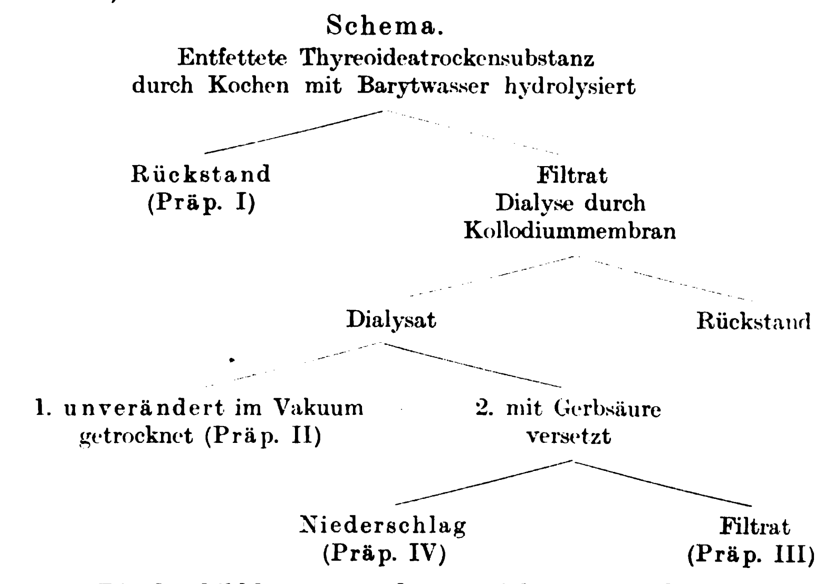
Anzahl der Tiere: 11 Gruppen zu je 6 Tiere.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle.
" b: Drüsenrückstand nach Hydrolyse getrockneter und entfetteter Schilddrüsensubstanz mit Barytwasser (Präparat I). 0,1 g Trockensubstanz.
" c: Dialysat der abfiltrierten, hydrolysierten Drüsensubstanz (Präparat II). 0,1 g Trockensubstanz.
" d: Filtrat des unter c genannten Dialysates nach Fällung der Peptone durch Gerbsäure (Präparat III). 0,1 g Trockensubstanz.
" e: Gerbsäurefällung von Präparat III, hauptsächlich Peptone (Präparat IV). 0,1 g Trockensubstanz.
" f: Jodthyreoglobulin = Thyrakrin von Hausmann & Co. 0,1 g (Präparat V).
" g: Nucleoproteid der Schilddrüse (Fällung mit Ammonsulfat 0,5 g) (Präparat VI).
" h: Nucleoproteid der Schilddrüse (Fällung mit Alkohol). 0,1 g (Präparat VII).
" i: Jodothyrin von Bayer 0,1 g.
" k: Jodothyrinrückstand nach Hydrolyse mit Barytwasser (Präparat VIII). 0,1 g.
" l: Trockensubstanz eines menschlichen Kolloidkropfes (Präparat IX).



Herstellung der Präparate (Präparat I, II, III und IV, vgl. auch Schema):



Mehrere Pferdeschilddrüsen werden zerrieben, getrocknet und in einem Liebigschen Extraktionsapparat mit Aceton, Toluol, Alkohol und Äther extrahiert. 16 g des entfetteten, feinen Organpulvers werden mit 400 ccm einer heißgesättigten Barytlauge 24 Stunden lang gekocht. Die Flüssigkeit wird sodann heiß filtriert (Filtrat A), der Filterrückstand neuerdings drei Tage lang mit Barytwasser gekocht, worauf wiederum filtriert wird. Der noch vorhandene, graugefärbte Rückstand wird mit destilliertem Wasser barytfrei gewaschen, rasch getrocknet und für Gruppe b verwendet (Präparat I). Reaktionen: Die fahlbraune, amorphe Substanz ist in neutralem Wasser fast unlöslich und auch bei schwach alkalischer Reaktion nur teilweise löslich. Almén: negativ; Millon: negativ; Eiweißkochprobe: negativ. Biuret: negativ.

Das nach 24stündigem Kochen erhaltene, oben erwähnte Filtrat, wird sorgfältig mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert und von dem ausgefällten Bariumsulfat abfiltriert. Die hierdurch gewonnene klare, goldgelbe, barytfreie Flüssigkeit wird durch einen Kollodiumschlauch gegen tropfendes destilliertes Wasser dialysiert. Die Hälfte des in den ersten 48 Stunden erhaltenen Dialysates wird bei vermindertem Luftdruck bei 35° C auf einige Kubikzentimeter eingeengt und schließlich im Vakuumexsiccator über H_2SO_4 und NaOH völlig getrocknet. Die so gewonnene Substanz dient als Präparat II für Gruppe c. Reaktionen: leicht löslich in Wasser. Biuretreaktion: stark rotviolett. Eiweißkochprobe negativ. Millon: positiv.

Die zweite Hälfte des oben genannten Dialysates wird mit Gerb-

säure versetzt, worauf ein weißlichgelblicher Niederschlag ausfällt. Derselbe wird auf dem Filter gesammelt, getrocknet und als Präparat IV für Gruppe e verwandt. Reaktionen: Nach Entfernung der Gerbsäure durch Barytwasser stark rotviolette Biuretreaktion. Eiweißkochprobe negativ.

Das Filtrat dagegen wird unter vermindertem Luftdruck eingedampft, getrocknet und als Präparat III für Gruppe d benützt. Reaktionen: Nach Entfernung der Gerbsäurereste lassen sich in dem Rückstand weder Eiweiß noch Peptone nachweisen. Verdünnte Kupfersulfatlösung bekommt tiefblaue Farbe, vermutlich infolge Anwesenheit von Aminosäuren.

Als Präparat V wird das unter dem Namen Thyrakrin im Handel befindliche Jodthyreoglobulin verwendet.

Präparat VI und VII. Mehrere frische Pferdeschilddrüsen werden mit dem Latapieschen Apparat zerquetscht, der dickflüssige Brei unter Zusatz von etwas Chloroform in Wasser aufgerührt, einige Stunden geschüttelt und auf große Filter verteilt. Die Filtrate werden so lange durchgegossen, bis sie vollkommen klar ablaufen. Dann werden sie gesammelt und in zwei Hälften geteilt (Filtrat A und B). In Filtrat A wird durch Halbsättigung mit Ammonsulfat das Jodthyreoglobulin ausgefällt. Die Fällung wird durch mehrmaliges Abnutschen durch gut gedichtetes Filter vollkommen entfernt. Sodann wird das klare, schwach gelblich gefärbte Filtrat durch Eintragen von Ammonsulfat in Substanz zur Ganzsättigung gebracht und auf diese Weise nach Oswald das Nucleoproteid zur Ausfällung gebracht. Der Niederschlag wird abfiltriert, in Wasser gelöst und in einem Kollodiumsack der Dialyse gegen fließendes Brunnenwasser, später gegen destilliertes Wasser unterworfen. Hierauf wird das in Lösung befindliche Nucleoproteid mit 96proz. Alkohol gefällt, auf Seidenfiltern gesammelt und getrocknet (Präparat VI).

Tabelle 49.

Gruppe a: Kontrolle				Gruppe c: Thyreoideadialysat nach Barythydrolyse				Gruppe f: Jodthyreoglobulin				Gruppe i: Jodothyrin				Gruppe k: Jodothyrinrückstand nach Barythydrolyse			
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge
21,0	8,9	5,6	12,1	20,5	8,4	5,0	12,1	18,9	8,9	4,6	10,0	9,2	6,6	4,0	2,6	20,6	8,2	5,4	12,4
22,0	9,0	5,5	13,0	21,5	9,0	5,3	12,5	19,5	7,1	4,5	12,4	9,9	7,6	4,6	2,3	23,0	9,3	5,6	13,7
24,0	9,5	5,5	14,5	23,0	9,4	5,4	13,6	19,8	8,2	4,6	11,6	11,4	8,1	4,5	3,3	23,6	9,8	5,8	13,8
24,3	10,2	6,2	14,1	23,0	9,4	6,0	13,6	20,6	8,1	4,5	12,5	11,4	8,2	4,9	3,2	24,0	10,0	6,0	14,0
24,9	10,2	6,0	14,7	23,2	9,5	5,4	13,7	21,1	8,5	5,0	12,6	12,6	6,9	4,1	5,7	25,5	9,8	6,2	15,7
25,5	10,3	6,2	15,2	24,3	9,9	5,5	14,4	21,2	8,6	4,5	12,6								
23,6	9,7	5,8	13,9	22,6	9,3	5,4	13,3	20,2	8,3	4,6	11,9	10,9	7,5	4,4	3,4	23,3	9,4	5,8	13,9



Tabelle

Gruppe a: Kontrolle			Gruppe b: Drüsenrückstand nach Barythydrolyse			Gruppe c: Dialysat von hydrolysierten Schilddrüsen			Gruppe d: Peptonfreies Dialysat			Gruppe e: Mit Gerbsäure gefälltes Pepton		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
22,1	9.5	12,6	22,0	9,2	12,8	21,0	8,8	12,2	22,2	9,5	12,7	19,0	8,7	10,3
23,2	9,2	14,0	23,9	9,8	14,1	22,1	8,9	13,2	23,5	9,4	13,7	20,0	8,9	11,1
24,5	9,6	14,9	24,5	9,8	14,7	22,5	9,0	13,5	24,0	10,4	13,6	22,5	10,5	12,0
25,5	10,2	15,3	23,0	9,5	13,5	23,0	9,4	13,6	24,5	10,2	14,3	25,2	10,4	14,8
27,3	10,5	16,8	23,8	9,6	14,2	24,1	9,7	14,4	25,4	10,3	15,1	25,7	10,3	15,4
24,5	9.8	14,7	23,4	9,6	13,8	22,5	9,1	13,4	23,9	10,0	13,9	22,4	9,7	12,7

Bei Präparat VII wird versucht, das Nucleoproteid auf etwas andere Weise zu gewinnen, um die Dialyse und einen durch sie eintretenden, etwaigen Verlust von wirksamer dialysierender Substanz zu umgehen. Hier wird in dem oben genannten Filtrat B durch verdünnte Essigsäure ein weißlicher, flockiger Niederschlag ausgefällt, der vermutlich dem Jodthyreoglobulin entspricht. In einem damit an einigen Kaulquappen angestellten biologischen Versuch hatte die Substanz wenigstens übereinstimmende Wirkung. Das klare Filtrat wird bei schwachsaurer Reaktion mit 96proz. Alkohol versetzt, worauf sich langsam ein feinflockiger Niederschlag ausscheidet, der gesammelt und getrocknet wird (Präparat VII).

Präparat VIII wird durch Hydrolyse von Jodothyrin erhalten. Zu diesem Zwecke werden 2 g Jodothyrin (Bayer) nach Entfernung der Milchsäure durch heißes Wasser mit 150 ccm einer heiß gesättigten Barytlauge übergossen und gekocht. Die zuerst starkgelbe Flüssigkeit bräunt sich sehr rasch. Nach 24stündigem Kochen wird filtriert. Der auf dem Filter zurückgebliebene Niederschlag wird mit destilliertem Wasser barytfrei gewaschen und schließlich im Exsiccator getrocknet.

Präparat IX. (Gruppe 1) stammt von einem menschlichen Kolloidkropf, der nach der Operation zerquetscht und im Luftstrom rasch getrocknet wurde.

---

9. VII. Erste Fütterung mit den einzelnen Präparaten.

10. VII. Wasserwechsel. Bei Versuch d ist das Wasser stahlblau gefärbt.

13. VII. Die Tiere der Gruppe i zeigen an ihren Schwanzspitzen deutliche Reduktionserscheinungen. Die Extremitäten sind hier rascher gewachsen als bei den übrigen Gruppen und weiter differenziert. Bei zwei Tieren der Gruppe ist je ein Vorderbein durchgebrochen. Der Kopf der Larven ist verkürzt, die Umrißkontur des Rumpfes infolge

50.

Gruppe f: Jodthyreoglobulin			Gruppe g: Nucleoproteid der Thyreoidea (mit Ammonsulfat gefällt)			Gruppe h: Nucleoproteid der Thyreoidea (mit Alkohol gefällt)			Gruppe i: Hydrolysiertes Jodothyrin (Rückstand)			Gruppe k: Getrocknete Schilddrüsensubstanz (Kolloidkropf)		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
18,5	7,2	11,3	23,9	10,0	13,9	20,4	9,2	11,2	23,8	8,8	15,0	21,0	8,6	12,4
18,7	7,2	11,5	24,1	9,4	14,7	21,9	9,1	12,8	24,9	10,3	14,6	23,1	9,6	13,5
19,1	7,5	11,6	24,8	10,0	14,8	23,2	9,2	14,0	25,9	10,7	15,7	23,2	9,1	14,1
19,4	7,4	12,0	25,5	9,4	16,1	24,4	9,9	14,5	26,2	9,8	16,4	27,0	10,6	16,4
			26,5	10,3	16,2	25,1	10,5	14,6						
18,9	7,3	11,6	24,9	9,4	15,1	23,0	9,6	13,4	25,2	9,8	15,4	23,6	9,5	14,1

der seitlichen Einschnürungen geigenförmig. Unter den anderen Gruppen läßt sich zur Zeit nur noch bei Gruppe f mit Sicherheit typische Thyreoideawirkung feststellen: auch hier zeigen die Schwanzspitzen, wenn auch bedeutend schwächer als bei Gruppe i, Einschmelzungsvorgänge. Die vordere Extremität ist jedoch in dieser Gruppe noch bei keinem Tier zum Durchbruch gekommen. Auch ist die Entwicklungsbeschleunigung der Hinterbeine hier schwächer als bei der erstgenannten Gruppe. Die Gruppen b, d und e gleichen in ihrer Entwicklung der Kontrollgruppe. Bei Gruppe c, g, h, k und l besteht möglicherweise eine ganz geringe Beschleunigung des Extremitätenwachstums.

15. VII. In Gruppe i hat ein Tier die Metamorphose beendet. Bei drei weiteren ist je eine vordere Extremität durchgebrochen.

16. VII. Die Larven der Gruppen a, c, f, i und k werden photographiert und gemessen (vgl. Tabelle 49).

Ein Vergleich der Abbildungen 74 (Gruppe i) und 73 (Gruppe f) lehrt, daß das Jodothyrin von allen verfütterten Präparaten am stärksten gewirkt hat. Ihm folgt an Wirksamkeit das Jodthyreoglobulin; die Schwanzreduktion ist hier jedoch nicht so stark; ferner sind die Hinterbeine hier noch kürzer und weniger weit differenziert. Sehr schwach ist die Wirkung bei Gruppe c (Abb. 72) und Gruppe k (Abb. 75), welche fast vollkommen der Kontrollgruppe a (Abb. 71) gleichen. Die Kaulquappen sind nur um geringes kleiner als bei Gruppe a. Ihr Leib ist noch dick und rundlich; an den Schwanzspitzen sind keinerlei Einschmelzungsprozesse feststellbar; die Entwicklung der Hinterbeine ist nicht wesentlich beschleunigt. Die Gruppen b, d, e, g, h und l stimmen mit den Abb. 71, 72, und 75 so sehr überein, daß auf ihre Abbildung verzichtet wird.

17. VII. In Gruppe i sind 2 Tiere metamorphosiert. Zwei weitere Larven der Gruppe, bei welchen je ein Vorderbein durchgebrochen ist,

sind tot. Die Tiere der Gruppen b, c, d, g, h, k und l werden nochmals mit den einzelnen Organpräparaten gefüttert.

18. VII. Wasserwechsel. Das letzte Tier der Gruppe i ist tot; bei ihm ist nur noch ein Vorderbein durchgebrochen. In Gruppe k ist eine nicht metamorphosierte Larve tot.

21. VII. Metamorphose eines Tieres der Gruppe f.

22. VII. Metamorphose je eines Tieres von Gruppe a, c, h und l. In Gruppe d ist eine nicht metamorphosierte Larve tot. Sämtliche noch lebenden Kaulquappen des Versuches werden mit dem Zirkel gemessen (vgl. Tabelle 50).

Danach sind die mit Jodthyreoglobulin gefütterten Tiere (Gruppe f) die kleinsten des ganzen Versuches — die noch kleineren Jodothyrintiere sind bereits seit einigen Tagen metamorphosiert, bezw. tot. Sie zeigen dementsprechend auch die stärkste Entwicklungsbeschleunigung. Die Größenunterschiede der übrigen Gruppen sind dagegen viel geringer, zumal wenn man die Rumpflängen betrachtet. Das gleiche gilt bezüglich der Beeinflussung von Entwicklung und Wachstum. Am deutlichsten ist die Entwicklungsbeschleunigung noch bei Gruppe c, deren Tiere unter den in Frage stehenden Gruppen auch am kleinsten sind, so daß also dem Dialysate geringe Wirksamkeit zugesprochen werden muß. Geringe Beschleunigung bei günstig beeinflußtem Wachstum zeigt Gruppe h und ferner die Gruppen l und g bei geringfügiger Wachstumshemmung. Die Tiere der Gruppen b und k unterscheiden sich in ihrem Äußeren kaum von jenen der Kontrollgruppe, die Kaulquappen der Gruppe d aber lassen sogar eine gewisse Retardierung der Entwicklung erkennen.

Leider mußte der Versuch äußerer Umstände halber abgebrochen werden, so daß die Beobachtungen über den Einfluß der einzelnen Präparate auf den Eintritt der Metamorphose nicht zu Ende geführt werden konnten.

Zusammenfassung der Ergebnisse des Versuches XIII. Bei Verfütterung gleicher Gewichtsmengen erweist sich das Jodothyrin wirksamer als das Jothyreoglobulin, welches seinerseits wieder das Nucleoproteid der Schilddrüse an entwicklungsbeschleunigender und wachstumshemmender Wirksamkeit übertrifft. Völlig indifferent war das letztere jedoch nicht, besonders übte das durch Ammonsulfat gefällte Nucleoproteid auf das Wachstum bei gleichzeitiger, wenn auch nur geringer Entwicklungsbeschleunigung einen günstigen Einfluß aus. Geringe Wirkung besitzt das aus getrockneter, entfetteter, und durch mehrtägiges Kochen mit Barytlauge hydrolysierter Schilddrüssenubstanz gewonnene Dialysat (Trockensubstanz). Auch die Peptone, welche durch Gerbsäure aus dem nach der Barythydrolyse erhaltenen Dialysate gefällt werden, haben nur geringe Wirksamkeit. Dem pepton



Schema.

Thymustrockensubstanz
mit Aceton bei 17—19° C extrahiert

Acetonextrakt a (Präp. I)

Rückstand mit kochendem Aceton extrahiert

Acetonextrakt b (Präp. II)

Rückstand mit Petroläther im Soxhlet extrahiert

Präp. III { Petrolätherextrakt; Toluolextrakt }

Rückstand mit Toluol im Soxhlet extrahiert

Toluolextrakt

Rückstand mit absolutem Alkohol im Soxhlet extrahiert

Rückstand mit Äther extrahiert

Alkoholextrakt (Präp. IV)

Ätherextrakt

Rückstand

1. mit Wasser aufgeschwemmt und dialysiert

2. unverändert (Präp. VII)

Dialysat (Präp. V)

Abfiltrieren des Dialysenschlauchinhaltes

Filtrat gibt in absolutem Alkohol weißen Niederschlag

Rückstand waschen mit Alkohol und Äther trocknen (Präp. VI)

Tabelle

Gruppe a: Kontrolle				Gruppe b: Thymus-Aceton-Extrakt a.				Gruppe c: Thymus-Aceton-Extrakt b.				Gruppe d: Petroläther- + Toluol-Extrakt der Thymus			
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge
29,5	11,5	7,0	18,0	29,0	10,5	6,5	18,5	26,6	9,5	5 4	17,1	35,0	11,0	6,5	24,0
30,5	11,0	6,0	19,5	30,0	10,1	6,2	19,9	27,5	9,4	5,4	18,1	35,0	11,7	6,5	23,3
32,5	12,4	6,4	19,8	31,2	12,6	7,0	18,6	28,0	9,5	5,8	18,5	35,0	12,1	6,6	22,9
33,0	12,2	6,5	20,8	31,6	11,4	6,5	20,2	28,5	10,4	5,9	18,1	35,5	11,6	6,5	23,9
34,5	11,2	7,0	23,3	31,7	11,6	6,2	20,1	30,5	9,9	5,9	20,6	36,0	11,9	7,0	24,1
34,5	13,1	7,6	21,4	32,1	10,9	5,9	21,2	32,0	11,0	6,4	21,0	36,5	12,1	6,5	24,4
34,6	13,0	7,1	21,6	32,5	11,5	6,5	21,0	32,0	11,2	6,1	20,8	38,0	13,0	7,0	25,0
36,0	12,3	6,9	23,7	34,3	12,4	6,5	21,9	35,0	9,4	6,9	25,6	39,9	12,5	7,2	27,4
36,5	12,4	7,0	24,1	34,5	11,4	6,7	23,1	35,1	12,0	6,4	23,1	40,1	13,2	7,5	26,9
37,2	12,6	7,0	24,6	35,4	12,0	6,9	23,8								
33,9	12,2	6,9	21,7	32,2	11,4	6,5	20,8	30,5	10,2	6,0	20,3	36,8	12,1	6,4	24,7

freien Filtrate fehlt sie vollkommen. Desgleichen erwies sich der nach der Hydrolyse noch vorhandene Organrückstand als unwirksam. Auch der Niederschlag, der bei längerem Kochen von Jodothyrin mit Barytwasser erhalten wird, hat die spezifische Wirkung des Jodothyrins verloren. Die getrocknete menschliche Kolloidschilddrüse rief während der Versuchsdauer nur geringe Entwicklungsbeschleunigung hervor.

Versuch XIV.

Material: Rana-temporaria-Kaulquappen. Dieselben wurden aus einem am 27. III. 16. eingebrachten, auf dem Urmundstadium befindlichen Laichballen gezüchtet.

Beginn des Versuches: 14. IV. 16. Alter der Tiere zu Anfang des Versuches also ca. 20 Tage.

Durchschnittliche Größe der Larven: Gesamtlänge: 19,0 mm; Rumpflänge 6,5 mm.

Entwicklungsstadium: Kleine typische Kaulquappen, deren hintere Extremitätenanlagen mit freiem Auge eben als kleine, weißliche Erhebungen sichtbar sind.

Anzahl der Tiere: 8 Gruppen zu je 10 Tieren.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle.
,, b: Thymusacetonextrakt a (Präparat I).
,, c: Thymusacetonextrakt b (Präparat II).
,, d: Petroläther- und Toluolextrakt (Präparat III).
,, e: Alkoholextrakt (Präparat IV).

51.

Gruppe e: Alkohol-Extrakt der Thymus				Gruppe f: Dialysat von entfetteter Thymustrockensubstanz				Gruppe g: Dialysen-Rückstand				Gruppe h: Entfettete Thymus-trockensubstanz			
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge
30,0	10,9	6,1	19,1	32,5	12,0	6,7	20,5	31,0	11,2	5,7	19,4	34,5	10,0	6,4	24.5
31,5	10,5	6,0	21,0	34,5	11,5	6,2	23,0	32,3	12,5	7,0	19,8	34,5	12,1	7,2	22,4
32,5	12,0	6,5	20,5	35,0	11,9	6,5	23,1	34,8	12,6	7,1	22,2	36,0	12,8	7,2	23.2
33,0	11,2	6,4	21.8	35,0	11,5	6,4	23,5	35,5	12,4	6,7	23,1	37,0	10,5	6,0	26,5
33,0	12,5	6,7	20,5	35,2	11,5	6,3	23,7	35,5	12,4	6,9	23,1	37,0	13,0	7,0	24,0
33,5	11,0	6,0	23.5	35,2	12,0	5,9	23,2	35,5	12,8	7,0	22,7	38,5	13,6	7,5	24.9
35,0	10,5	6,5	24.5	35,4	12,3	6,4	23,1	36,5	13,0	7,2	23,5	39,0	13,0	7,2	26,0
36,0	12,5	7,4	23,5	35,5	12,5	6,0	23,0	36,0	12,0	7,2	24,0	39,0	13,1	6,6	25,9
37,0	13,6	7,5	23,4	36,5	11,5	6,5	25,0	36,3	12,5	7,1	23,8	39,0	13,5	6,6	25,5
39,5	12,0	6,5	27,5	38,0	12.4	6,5	25,6	39,5	12,4	7,6	27,1	43,1	13,1	7,2	30,0
34,4	11,7	6,6	22,4	35,2	11,9	6,3	23,4	35,3	12,4	6,9	22,9	37,8	12,5	6,9	25,3

Gruppe f: Dialysat der entfetteten Thymussubstanz (Präparat V).
,, g: dialysierter Rückstand (Präparat VI).
,, h: entfettete, nicht dialysierte, getrocknete Thymussubstanz (Präparat VII).

Herstellung der Organpräparate (vgl. auch Schema S. 215): Zwei Thymen von frisch geschlachteten Kälbern werden mit dem Latapieschen Apparat zerquetscht, auf große Glasplatten in dünner Schicht aufgestrichen und mittels eines Föhnapparates durch mäßig erwärmten Luftstrom rasch getrocknet. Nach Abkratzen der Schuppen wird der Trockenprozeß auf 24 Stunden in einem Vakuumexsiccator über Calciumchlorid fortgesetzt. Sodann wird die Trockensubstanz mit Aceton übergossen und bei Zimmertemperatur mehrere Stunden geschüttelt, worauf der hellgelb gefärbte Extrakt abfiltriert wird. Dies wird so lange wiederholt, bis das abfiltrierte Aceton farblos ist und beim Verjagen keinen nennenswerten Rückstand mehr hinterläßt. Die Filtrate werden vereinigt und das Lösungsmittel durch Verdunsten entfernt. Der bleibende Rückstand wird als Präparat I bezeichnet. Sodann wird die Thymustrockensubstanz mit frischem Aceton versetzt und über dem Wasserbad unter Benützung eines Rückflußkühlers während 24 Stunden gekocht. Der dabei erhaltene, goldgelbe Extrakt wird abfiltriert, die nunmehr spröden Organschuppen werden aber fein gemahlen und sodann nochmals mit Aceton in der Hitze extrahiert. Nach Vereinigung der beiden Extrakte wird das Aceton verjagt. Der Rückstand dient als Präparat II.

Die Drüsensubstanz wird hierauf 24 Stunden lang in einem Soxhlet-

Tabelle

Gruppe a: Kontrolle				Gruppe b: Thymus-Aceton-Extrakt a.				Gruppe c: Thymus-Aceton-Extrakt b.				Gruppe d: Petroläther + Toluol-Extrakt			
Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge
33,6	13,8	7,6	19,8	33,6	11,6	6,7	22,0	29,5	10,4	6,2	19,1	34,7	11,8	7,2	22,9
34,5	12,1	7,1	22,4	33,9	11,5	7,0	22,4	30,0	10,2	5,6	19,8	35,3	12,1	7,0	23,2
36,1	11,9	7,0	24,2	36,0	12,0	7,2	24,0	31,2	10,6	6,5	20,6	36,0	12,5	7,2	23,5
37,3	13,0	6,0	24,3	36,5	13,5	7,5	23,0	32,9	10,5	6,0	22,4	36,8	11,4	7,0	25,4
37,4	12,6	7,0	24,8	36,6	11,8	6,8	24,8	33,5	10,8	6,2	22,7	37,0	12,8	7,2	24,2
37,7	13,1	7,1	24,6	38,5	13,0	8,0	25,5	33,5	11,0	6,5	22,5	38,0	13,4	7,0	24,6
38,5	12,6	7,1	25,9	41,0	13,5	7,2	27,5	39,5	13,2	8,0	26,3	40,0	12,7	8,0	27,3
36,4	12,7	7,0	23,7	36,6	12,4	7,2	24,2	32,8	10,9	6,4	21,9	36,8	12,4	7,2	24,4

schen Extraktionsapparat mit Petroläther und daran anschließend ebensolange mit Toluol extrahiert. Beide Extrakte, werden nach Entfernung ihrer Lösungsmittel, da ihre Menge nur gering ist, vereinigt (Präparat II). Reichliche Fettmengen werden dem Organpulver dagegen durch die nun folgende 48stündige Alkoholextraktion entzogen (Präparat IV). An dieselbe schließt sich noch eine 24stündige Ätherextraktion, welche aber nur mehr eine ganz geringe Ausbeute an Extraktivstoffen liefert. Die entfettete, getrocknete Drüsensubstanz dient als Präparat VII.

Ein Teil dieses grauweißlichen Pulvers wird mit 150 ccm Wasser fein verrieben, mehrere Stunden geschüttelt und schließlich durch einen Kollodiumschlauch mehrere Tage lang gegen destilliertes Wasser dialysiert. Die Dialysate werden gesammelt, bei vermindertem Luftdruck bei 38° C eingeengt, über H_2SO_4 und NaOH getrocknet und als Präparat V für Gruppe f verwendet. Zuletzt wird der Inhalt des Dialysenschlauches abfiltriert, mit Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet (Präparat VI). Das erste Abfiltrieren erfolgt in etwa 150 ccm absolutem Alkohol. Dabei bildet sich bei Einfallen eines jeden Filtrattropfens ein feiner weißlich-opaker Niederschlag.

Von diesen einzelnen Präparaten wird jeweils eine Messerspitze voll mit etwas Piscidin und 1 ccm 96 proz. Alkohol fein verrieben und in die betreffende Versuchsschale geschüttet. Nur das Präparat V wird statt in Alkohol in etwas Wasser gelöst. Um Fehlschlüsse zu vermeiden, wird dann bei dieser Gruppe f noch nachträglich etwas Piscidin allein mit 1 ccm 96 proz. Alkohol verrieben und der Gruppe zugesetzt.

Am 14. IV. erfolgt die erste Extraktfütterung, welche am 17. IV., 19. IV. und 24. IV. wiederholt wird (Wasserwechsel immer nach 24 Stunden).

2. V. Zwischen den einzelnen Gruppen bestehen noch keine

52.

Gruppe e: Thymus-Alkohol-Extrakt				Gruppe f: Dialysat der entfetteten Thymus				Gruppe g: Rückstand von f.				Gruppe h: Entfettete Thymus-trockensubstanz			
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Schwanz-länge
33,5	11,2	6,6	22,3	33,0	12,5	6,5	20,5	36,1	12,5	6,5	20,5	35,6	11,4	7,0	24,2
33,5	11,6	6,4	21,9	34,0	11,6	7,0	22,4	37,0	11,6	7,0	22,4	37,0	12,5	7,0	24,5
34,0	13,0	7,1	21,0	34,1	12,0	6,7	22,1	38,5	12,0	6,7	22,1	37,5	13,0	8,1	24,5
34,3	13,2	7,1	21,1	36,5	11,9	7,0	24,6	39,0	11,9	7,0	24,6	38,0	13,0	7,2	25,0
34,5	11,6	7,3	22,9	37,0	11,6	7,0	25,4	39,6	11,6	7,0	25,4	40,0	12,6	7,0	27,4
37,5	13,0	7,5	24,5	38,6	13,0	7,0	25,6	41,0	13,0	7,0	25,6	40,5	14,0	8,0	26,5
38,5	13,2	7,7	25,3	39,5	13,0	7,0	26,5	43,5	13,0	7,0	26,5	42,0	13,5	7,6	28,5
35,1	12,4	7,1	22,7	36,1	12,2	6,9	23,9	39,2	12,2	6,9	23,9	38,6	12,8	7,4	25,8

wesentlichen Unterschiede. Neue Extraktfütterungen am 4. V., 10. und 13. V.

14. V. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nehmen nun schärfere Form an. So sind die Larven der Gruppe c am kleinsten und zugleich am weitesten entwickelt. In Gruppe b sind die Tiere dagegen in ihrer Entwicklung, nicht aber in ihrem Wachstum zurückgeblieben. Die Kaulquappen der Gruppen f und h sind dunkler pigmentiert als jene der Gruppe g, jedoch nicht viel dunkler als die der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Entwicklung lassen sich zwischen den letztgenannten Gruppen noch keine wesentlichen Unterschiede erkennen, alle aber sind weiter entwickelt als Gruppe b.

18. V. Extraktfütterung. In Gruppe a hat ein Tier die Metamorphose beendet.

19. V. Die Larven werden photographiert und gemessen (vgl. Tabelle 51).

Die Larven der Gruppen h, g und d sind demnach durchschnittlich größer als jene der Kontrollgruppen, weisen also von allen die höchste Wachstumsziffer auf, ohne daß sie jedoch, wie nach mit frischer Thymus angestellten Fütterungsversuchen zu erwarten wäre, in der Entwicklung zurückgeblieben wären. Nur geringer Größenunterschied besteht zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe f. Etwas kleiner sind — bei Berücksichtigung der Rumpflänge und Rumpfbreite — die Kaulquappen der Gruppe e und die Larven der Gruppe b, welch letztere in der Entwicklung auffallend zurückgeblieben sind. Am kleinsten sind die Tiere der Gruppe c. Hinsichtlich des Entwicklungsgrades der Extremitäten steht die letztgenannte hinter der Kontrollgruppe zurück, während die Kopfform vielfach froschähnlicher ist.

23. V. Metamorphose eines Tieres der Gruppe g.



25. V. Extraktfütterung. Metamorphose eines Tieres der Gruppe h.

26. V. Desgleichen in Gruppe e, f und h.

27. V. Desgleichen in Gruppe a.

1. VI. Desgleichen in Gruppe a, b, d, e und f.

3. VI. Metamorphose je eines Tieres in Gruppe c, d, e und h; in Gruppe g 3 Tiere.

5. VI. In Gruppe d ein Tier metamorphosiert.

6. VI. Extraktfütterung.

7. VI. Wasserwechsel. Metamorphose je eines Tieres von Gruppe g und h. Sämtliche Larven des Versuches werden photographiert und gemessen (vgl. Tabelle 52).

Die Larven der Gruppen g und h stehen demnach hinsichtlich Größe noch immer an erster Stelle. Nur geringe Differenz besteht zwischen der Kontrollgruppe und den Tieren von Gruppe b, d, e und f. Beträchtlich unter der normalen Durchschnittsgröße liegen noch immer die Maße der Gruppe c. Was die Entwicklung anbelangt, so ist die Mehrzahl der Tiere von Gruppe d (Abb. 79), f (Abb. 81), g (Abb. 82) und h (Abb. 83) weiter oder zum mindestens gleichweit entwickelt wie in der Kontrollgruppe a (Abb. 76), der Entwicklungsstand in Gruppe e (Abb. 80) ist um geringes verzögert. Sehr ausgesprochene Retardierung besteht bei Gruppe c und besonders bei Gruppe b. Die Tiere der beiden letzten Gruppen unterscheiden sich, abgesehen von ihrer Größe, dadurch, daß die Pigmentierung und Kopfbildung bei den Larven der Gruppe c (Abb. 78) bereits etwas froschähnlichen Charakter besitzt, während das Äußere der Tiere von Gruppe b (Abb. 77) noch völlig larval ist. Die Kaulquappen der Gruppe b sind von allen am dunkelsten pigmentiert.

8. VI. Metamorphose zweier Tiere in Gruppe a; ein Tier in Gruppe e.

9. VI. Desgleichen in Gruppe a und Gruppe g.

10. VI. Desgleichen in Gruppe a.

11. VI. Extraktfütterung.

12. VI. Wasserwechsel; Metamorphose je eines Tieres in Gruppe f und g.

13. VI. Metamorphose zweier Tiere in Gruppe d, eines Tieres in Gruppe f.

15. VI. Metamorphose je eines Tieres in Gruppe a, c, d, e und g.

16. VI. Desgleichen in Gruppe e.

17. VI. Desgleichen in Gruppe a, b und h.

18. VI. Desgleichen in Gruppe f und h. Extraktfütterung.

19. VI. Wasserwechsel. Metamorphose eines Tieres in Gruppe d und h.

20. VI. Desgleichen in Gruppe f.

21. VI. Desgleichen in Gruppe d. f und h.

22. VI. Desgleichen in Gruppe f.
24. VI. Desgleichen in Gruppe f.
27. VI. Desgleichen in Gruppe e.
29. VI. Extraktfütterung.
30. VI. Wasserwechsel.
3. VII. Metamorphose je eines Tieres in Gruppe a und e.
4. VII. Desgleichen in Gruppe a.
6. VII. Desgleichen in Gruppe e.
7. VII. Desgleichen in Gruppe f.
13. VII. Desgleichen in Gruppe c.
14. VII. Desgleichen in Gruppe b.
19. VII. Desgleichen in Gruppe c.
26. VII. Desgleichen.
1. VIII. Desgleichen in Gruppe b.
13. VIII. Desgleichen in Gruppe g.
15. VIII. Desgleichen in Gruppe b.

3. IX. Eine nicht metamorphosierte Larve der Gruppe b wird fixiert. Das Tier besitzt keine Hornzähnchen mehr, die Lippen sind jedoch noch ziemlich breit. Die hinteren Extremitäten sind noch ziemlich klein (2,5 mm). Die Ausbildung der Bauchorgane ist noch larval.

Die Gonaden sind sehr schmal und klein, die Fettkörper kaum sichtbar.

Am 18. IX. wird wiederum eine Larve der Gruppe b fixiert. Auch bei diesem Tier sind Hornzähnchen und Hornkiefer verschwunden. Die Lippen sind schmal, tragen aber noch Leisten, sowie Papillen. Der Unterkieferknorpel ist nicht vorgebuchtet. Die Bauchorgane zeigen noch rein larvalen Charakter. Die Gonaden sind sehr schmal und ziemlich kurz, die Fettkörper sind sehr klein.

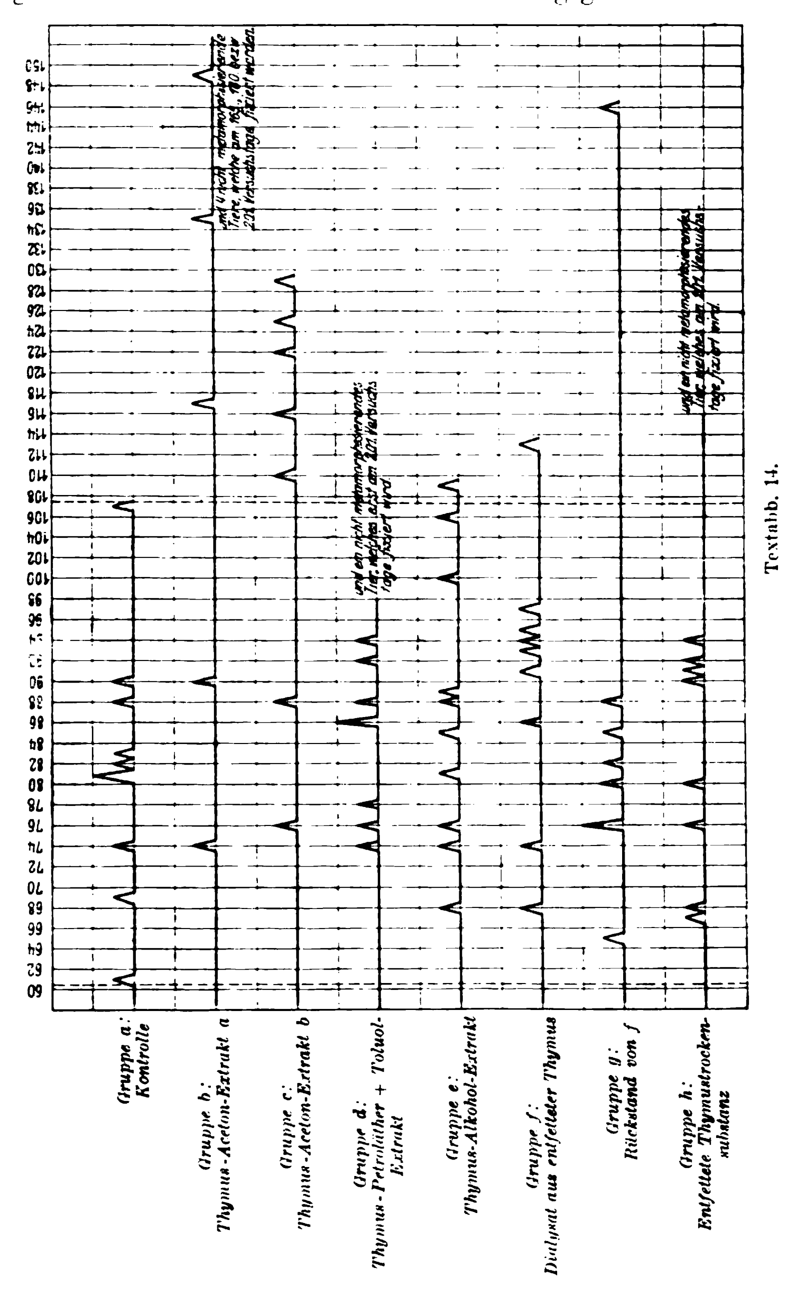
Am 9. X. werden alle noch lebenden Tiere des Versuches, nämlich zwei Kaulquappen der Gruppen b und je eine der Gruppe d und h fixiert. Die betreffenden Tiere haben die Metamorphose noch nicht beendet. Die Hornzähnchen und Hornkiefer sind bereits in Rückbildung begriffen, die Ausbildung der Bauchorgane zeigt jedoch noch rein larvalen Typus.

Die Verschiedenheit im Verhalten der einzelnen Gruppen hinsichtlich des Zeitpunktes der Metamorphose wird wie bei früheren Versuchen am besten wieder in Kurvenform gezeigt. (vgl. Textabb. 14).

Danach metamorphosieren die Kaulquappen der Gruppen d, e, f, g und h so ziemlich während der gleichen Zeitperiode wie die Kontrolltiere. Denn daß sich bei einem Tier der Gruppe g der Eintritt der Metamorphose etwas länger hinzieht, und bei je einer Larve der Gruppen d und h bei Abbruch des Versuches die Vorderbeine noch nicht durchgebrochen sind, kann in Anbetracht des Verhaltens der Mehrzahl



der Tiere für die Beurteilung des Gesamtresultates wohl unberücksichtigt bleiben. Auffallend und abnorm ist dagegen die starke Ver-



Textabb. 14.

zögerung, die bei Gruppe c und in noch ausgeprägterem Maße bei Gruppe b hervortritt. Es wird also jene Substanz, welche bei Fütterung mit frischer Thymus die schon mehrmals beschriebene Verzögerung der

Entwicklung zur Folge hat, der Thymustrockensubstanz durch Extraktion mit Aceton entzogen. Den nach der Acetonextraktion gewonnenen Petroläther-, Toluol- und Alkoholextrakten kommt dagegen keine entwicklungshemmende Wirkung zu. Auch die solcherweise entfettete Thymustrockensubstanz schiebt den Eintritt der Metamorphose trotz ausgiebiger Verfütterung nicht hinaus. Natürlich blieben daher auch Dialysat und dialysierter Rückstand der entfetteten Drüsensubstanz ohne entwicklungshemmende Wirkung.

Zu weiteren Resultaten gelangt man bei Betrachtung der Tabelle 53, in welcher die Rumpfmaße sämtlicher metamorphosierter Tiere des Versuches zusammengestellt sind. Außerdem ist in der Tabelle bei jedem Tier auch noch die Länge je einer ausgestreckten hinteren Extremität eingetragen.

In Übereinstimmung mit den während der Larvalzeit gewonnenen Messungsresultaten zeigen demnach die Gruppen g und h die höchsten Durchschnittsmaße. Die Tiere der Gruppe d nähern sich hinsichtlich ihrer Größe der Kontrollgruppe, von der sich die Maße der Gruppen e, f und b kaum unterscheiden. Am kleinsten sind auch hier wieder die Tiere der Gruppe c. Danach wäre also das Wachstum der Kaulquappen durch die entfettete Thymussubstanz gesteigert worden, während es durch die extrahierten und dialysierten Stoffe nicht wesentlich beeinflußt wurde; eine Ausnahme machte nur der durch heiße Extraktion gewonnene Acetonextrakt, der eine wachstumshemmende Wirkung entfaltete.

Auffallenderweise besitzen nun die mit dem letzterwähnten Acetonextrakt behandelten Tiere die kürzesten Extremitäten, während die mit der entfetteten Thymustrockensubstanz gefütterten die längsten und stärksten Hinterbeine haben. Ob diese Erscheinung einfach dem geringeren, bezw. stärkeren allgemeinen Durchschnittsmaß zuzuschreiben ist, oder ob es sich um eine für die verfütterte Substanz spezifische, das Extremitätenwachstum beeinflussende Wirkung handelt, kann nicht ohne weiteres entschieden werden. Bei einem Vergleich der Einzelmaße möchte ich fast der letzteren Ansicht zuneigen.

Die Entwicklung der Bauchorgane wurde weder durch die Fettextrakte noch durch die entfettete Thymustrockensubstanz in makroskopisch erkennbarer Weise beeinflußt. Sie entsprach dem jeweiligen äußeren Entwicklungsstand der Tiere.

Zusammenfassung der hauptsächlichsten Ergebnisse des Versuches XIV: Die entfettete Thymustrockensubstanz rief im vorliegenden Versuch trotz ausgiebiger Verfütterung keine Entwicklungshemmung hervor, so daß die Tiere der betreffenden Gruppe zu gleicher Zeit mit den Kontrolltieren metamorphosierten. Das aus der entfet-



Tabelle

Gruppe a: Kontrolle				Gruppe b: Thymus-Aceton-Extrakt a				Gruppe c: Thymus-Aceton-Extrakt b				Gruppe d: Petroläther + Toluol-Extrakt			
Datum der Metamorph.	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Datum* der Metamorph.	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Metamorph.	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Metamorph.	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins
18. V.	10,5	5,1	12,0	1. VI.	10,7	5,6	12,0	3. VI.	12,2	6,4	13,5	1. VI.	12,0	6,0	14,0
27. V.	12,0	6,1	11,8	17. VI.	11,8	6,8	13,2	15. VI.	12,2	6,5	13,0	3. VI.	12,1	6,6	14,0
1. VI.	11,8	6,5	13,7	14. VII.	12,0	6,0	11,8	7. VII.	10,9	6,0	11,2	5. VI.	12,0	6,3	14,0
8. VI.	11,0	6,0	12,0	1. VIII.	11,7	6,4	12,5	13. VII.	10,1	5,7	10,2	13. VI.	11,5	6,0	13,2
8. VI.	12,1	6,5	12,3	15. VIII.	12,0	7,0	12,5	19. VII.	10,8	5,1	10,8	13. VI.	12,5	6,2	15,0
9. VI.	12,0	6,1	13,5					22. VII.	10,9	5,8	10,5	15. VI.	12,0	6,1	12,5
10. VI.	12,2	6,5	13,5					26. VII.	10,8	6,0	10,2	19. VI.	12,0	6,4	13,8
15. VI.	11,2	5,9	11,2									21. VI.	12,0	6,8	13,2
17. VI.	12,5	6,2	10,2												
4. VII.	12,4	6,5	12,0												
Durchschnittsmaße:	11,8	6,1	12,2		11,6	6,4	12,4		11,1	5,9	11,3		12,0	6,3	13,7

teten und in Wasser aufgeschwemmten Thymustrockensubstanz gewonnene Dialysat war unwirksam, ebenso wie der dialysierte Rückstand. Dagegen wurde durch den letzteren und durch die entfettete, im übrigen aber unveränderte Thymustrockensubstanz das Wachstum günstig beeinflußt. Sowohl während der Larvalzeit, wie auch nach der Metamorphose wiesen die damit gefütterten Tiere die höchste Durchschnittsziffer auf. Das Dialysat übte dagegen auf das Wachstum keinen wesentlichen Einfluß aus.

Im Gegensatz dazu stehen die Acetonextrakte, welche beide eine starke Entwicklungshemmung verursachten. Am ausgeprägtesten war dieselbe bei dem primären, bei Zimmertemperatur gewonnenen Acetonextrakt. Das Wachstum wurde durch ihn nicht wesentlich beeinflußt. Die mit dem sekundären, in der Hitze dargestellten Acetonextrakt behandelten Tiere blieben dagegen unter der Normalgröße. Dabei nahmen die mit ihm gefütterten Kaulquappen ziemlich bald eine etwas froschähnliche Pigmentierung an, während die Tiere des primären Extraktes ihren rein larvalen Charakter lange Zeit bewahrten. Die Wirkung des Petroläther- und Toluolextraktes schien gering zu sein. Der Alkoholextrakt erwies sich hinsichtlich Entwicklung wie Wachstum als indifferent. Was die Pigmentierung betrifft, so trat die bei Fütterung mit frischer Thymus mehrmals beobachtete dunklere Pigmentierung besonders bei der Gruppe des primären Acetonextraktes zutage.

53.

Gruppe e: Thymus-Alkohol-Extrakt				Gruppe f: Dialysat der entfetteten Thymussubstanz				Gruppe g: Rückstand von f				Gruppe h: Entfettete Thymus-trockensubstanz			
Datum der Metamorph.	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Metamorph.	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Metamorph.	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins	Datum der Metamorph.	Rumpf-länge	Rumpf-breite	Länge eines Hinterbeins
26. V.	12,0	5,6	11,5	26. V.	11,2	5,2	11,5	23. V.	12,0	6,4	13,8	25. V.	12,3	6,7	15,0
1. VI.	12,0	6,3	13,5	1. VI.	11,0	6,0	12,0	3. VI.	13,2	6,5	13,5	26. V.	12,2	6,5	13,8
3. VI.	10,2	5,8	10,5	13. VI.	11,2	5,6	12,1	3. VI.	12,7	6,8	13,8	3. VI.	10,8	5,6	11,6
8. VI.	11,1	6,5	14,1	18. VI.	12,2	6,0	13,0	3. VI.	13,0	6,5	14,0	7. VI.	12,0	6,4	14,0
12. VI.	11,7	5,8	12,5	20. VI.	11,8	6,5	12,8	7. VI.	12,0	5,9	14,0	17. VI.	12,0	6,2	13,2
15. VI.	12,0	6,2	13,2	21. VI.	11,5	6,0	12,2	9. VI.	12,5	6,6	14,3	18. VI.	12,0	6,5	12,0
16. VI.	11,8	6,2	12,7	22. VI.	11,8	6,3	12,7	12. VI.	12,6	7,0	15,2	19. VI.	13,0	6,5	14,0
27. VI.	12,0	6,2	12,2	24. VI.	12,0	6,5	12,4	15. VI.	13,0	7,0	14,2	21. VI.	12,7	7,7	16,0
3. VII.	11,2	5,6	11,8	10. VII.	13,0	6,8	13,0	13.VIII.	12,8	7,0	14,0				
6. VII.	12,8	6,8	13,8												
Durchschnittsmaße:	11,7	6,1	12,6		11,7	6,1	12,4		12,6	6,6	14,1		12,1	6,5	13,7

Versuch XV.

Material: Rana-temporaria-Kaulquappen, welche aus einem am 19. III. 16 abgelegten Laichballen gezüchtet worden waren.

Beginn des Versuches: 15. V. 16. Alter der Tiere zu Anfang des Versuches demnach 58 Tage.

Durchschnittliche Größe der Larven: Gesamtlänge 30,5; Rumpflänge 11,0; Rumpfbreite 6,3.

Entwicklungsstadium: In der Entwicklung etwas retinierte, typische Kaulquappen mit etwa 3 mm langen, anliegenden Hinterbeinen.

Anzahl der Tiere: 3 Gruppen zu je 8 Tieren.

Versuchsanordnung:

Gruppe a: Kontrolle.

,, b: Hydrolysierte Schilddrüse, 0,25 Trockensubstanz.

,, c: Hydrolysierte Schilddrüse 1 g Trockensubstanz.

Herstellung der Organpräparate:

30 g getrockneter Schilddrüsensubstanz, welche im Wiechowsky-schen Apparat mit Toluol und Alkohol entfettet worden war, werden mit der 8fachen Menge einer heißgesättigten Barytlauge unter Zufügen von etwas Bariumhydroxyd in Substanz 48 Stunden lang unter Verwendung eines Rückflußkühlers kontinuierlich gekocht. Da das Hydrolysat nach Ablauf dieser Zeit noch Peptone enthält, wird das Kochen unter Zusatz neuer Barytlauge noch weitere 48 Stunden fortgesetzt.

Nach Ablauf dieser Zeit wird filtriert, das Filtrat mit H_2SO_4 sorgfältig neutralisiert, vom ausgefällten Bariumsulfat befreit und im Vakuum stark eingeengt. Da die Biuretreaktion bei einer neuerlichen Probe noch immer, wenn auch nur mehr schwach, positiv ausfällt, wird die dickflüssige braungelbe Substanz nochmals 24 Stunden lang mit Barytwasser gekocht. Sodann wird nach sorgfältiger Neutralisierung und Abtrennung des Baryumsulfates im Vakuum eingeengt und zur Entfernung etwaiger, noch vorhandener Eiweißspuren durch einen Kollodiumschlauch gegen tropfendes destilliertes Wasser dialysiert. Das gelbliche Dialysat wird wiederum im Vakuum konzentriert und im Exsiccator zu einer zähen, goldgelben Masse eingetrocknet, die sich in neutralem Wasser leicht und klar löst.

Reaktionen: Eiweißkochprobe bei schwach saurer Reaktion und Anwesenheit von Na_2SO_4: negativ; Ammoniumsulfatzusatz: keine Fällung; Hellersche Probe: keine Trübung, an der Berührungsschicht Gelbfärbung; Almènsches Reagens: keine Trübung; nach 24stündigem Stehen ganz geringe Trübung; Kaliumferrocyanid nach Ansäuern mit 25% Essigsäure: erst nach mehrstündigem Stehen geringe Trübung; Millon: stark positiv; Kochen mit HNO_3 zeisiggelb, nach Zusatz von NaOH Braunfärbung, nach Ammoniakzusatz nicht Orangefärbung, sondern Aufhellen der gelben Farbe; Bleiacetatzusatz: keine Trübung; Biuret: negativ; $AgNO_3$-Zusatz: feiner, bräunlicher, gelatinöser Niederschlag, in NH_3 teilweise löslich, in verdünnter HNO_3 unlöslich; Eisenchloridlösung: Braunfärbung; verdünnte $CuSO_4$-Lösung bei NaOH-Zusatz: dunkelblau ohne Niederschlag, beim Erwärmen keine Reduktion; Jodnachweis: negativ. (Übergießen mit NaOH im Nickeltiegel, Einengen und Veraschen bei Kaliumnitratzusatz, Lösen der Schmelze in Wasser, Ansäuern mit verdünnter H_2SO_4, Zusatz von Natriumnitrit und Ausschütteln mit Chloroform: Das Chloroform bleibt farblos.) Nach diesen Reaktionen ist also das Präparat, das hauptsächlich aus Aminosäuren besteht, frei von Eiweiß, Jod und von Peptonen.

Am 15. V. erfolgt die erste Extrakteinwirkung; nach 24 Stunden werden die Tiere in frisches Wasser gebracht. Die Kaulquappen der Gruppe c sind sehr schwach.

17. V. Die Tiere der Gruppe c sind alle tot. Das Aussehen der Larven ist unverändert.

20. V. Die Quappen in Gruppe b zeigen bereits deutliche Thyreoideaerscheinungen. Der Leib ist schmäler geworden, geigenförmig: am Schwanz geringe Fältelung. Neuerdings Lösung von 0,5 g Trockensubstanz im Zuchtwasser.

25. V. Wasserwechsel.

25. V. Die Thyreoideaerscheinungen der Gruppe b haben sich erheblich verstärkt.

28. V. Die Kaulquappen der Gruppe b sind erheblich kleiner geworden (vgl. Tabelle 54). Der Kopf ist verkürzt, von froschähnlicher Form, das Maul ist zahn- und lippenlos, der Unterkiefer nach unten ausgebogen. Der Leib ist verschmälert, der Schwanz verkürzt, die Breite seiner Flossensäume erheblich vermindert. Die Darmspirale ist in Rückbildung begriffen. Die Hinterbeine sind etwas größer als bei den Kontrollarven und in ihrer Entwicklung deutlich beschleunigt. Die Vorderbeine sind jedoch noch bei keinem der Tiere durchgebrochen.

30. V. Der Versuch muß infolge eines Versehens (Futterverwechslung am gleichen Tag) abgebrochen werden.

Tabelle 54.

Gruppe a: Kontrolle					Gruppe b: Durch Barythydrolyse tief abgebaute Schilddrüse				
Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Länge eines Hinterbeines	Gesamtlänge	Rumpflänge	Rumpfbreite	Schwanzlänge	Länge eines Hinterbeines
29,0	10,8	6,2	18,2	3.0	20,0	7.7	4,4	12.3	4.8
31,5	11,2	6.5	20.3	3,0	20.5	7.9	4,7	12,6	4.5
32,0	11,3	6.3	20,7	3.0	22,0	8,0	4.9	14.0	5,0
32.0	11,3	6,5	20,7	3,5	23.7	8.5	4.6	15,2	4.8
32,2	11,5	6,7	20,7	3,5	23.9	8,3	4,8	15,6	4,9
32.5	11,6	6,7	20,9	3,0	24.0	8.2	5,0	15.8	4,8
32.8	11,9	6,5	20,9	3,5	26.5	9,0	5,0	17,5	5,4
33,0	11,7	6.9	21,3	3,7					
31.8	11,4	6,5	20,4	3,3	22.9	8.2	4.8	14,7	4.9

Ergebnis des Versuches XV: Durch Verfütterung von Abbauprodukten, welche durch Barythydrolyse entfetteter Schilddrüsensubstanz bis zum negativen Ausfall der Biuretreaktion gewonnen wurden, läßt sich bei Kaulquappen deutliche Wachstumshemmung, Dissimilationssteigerung und Entwicklungsbeschleunigung erzielen. Die Erscheinungen sind im Prinzip jenen durch das Jodthyreoglobulin erreichbaren sehr ähnlich, doch scheinen gewisse Unterschiede vorhanden zu sein.

Das Bestehenbleiben der charakteristischen Eigenschaften ist auch insofern von Interesse, als sich die Abbauprodukte nach der angewandten Reaktion als jodfrei erwiesen. Ob die Substanz jedoch völlig jodfrei war, ist noch zweifelhaft, da die benützte Jodreaktion vermutlich nicht empfindlich genug ist. Denn aus den Oswaldschen Untersuchungen



(1908/09) geht hervor, daß bei der Barythydrolyse von Schilddrüseneiweiß ein geringer Rest von festgebundenem Jod zurückbleibt, wenn auch der größte Teil bei der Spaltung in Freiheit gesetzt wird.

Auffallend ist, daß die Abbauprodukte bei Verfütterung größerer Mengen in kurzer Zeit tödlich wirken, während bei Verabreichung gleicher Mengen von Jodthyreoglobulin die Tiere erst nach einiger Zeit und erst nach Auftreten starker Thyreoideasymptome zugrunde gehen.

IV. Allgemeiner Teil.

A. Thyreoidea.

a) Morphologisch-biologischer Teil.

In diesem letzten Teile der Arbeit sollen die Ergebnisse der vorausgehend beschriebenen Versuche unter allgemeinen Gesichstspunkten geordnet und gleichzeitig mit der vorliegenden Literatur in Beziehung gebracht werden. Zunächst seien die typischen, durch Thyreoideafütterung an Kaulquappen hervorgerufenen Veränderungen geschildert, soweit sie mit freiem Auge oder bei Lupenvergrößerung wahrzunehmen sind. Wenn auch ein Teil der Symptome schon in den Arbeiten von Gudernatsch, Romeis, Abderhalden, Kahn u. a. angegeben sind, so sind, wie die vorhergehend mitgeteilten Protokolle zeigen, doch eine große Zahl von charakteristischen Merkmalen noch unbeschrieben und unbeobachtet geblieben, so daß eine zusammenfassende Darstellung wünschenswert erscheint. Erschwert wird diese Aufgabe dadurch, daß neben der Höhe der Dosierung nicht nur das Alter der Tiere, sondern auch ihr Entwicklungsstand zu Beginn der Fütterung die nachher im Experiment eintretenden Veränderungen variierend beeinflußt. Maßgebend für die Stärke der auftretenden Erscheinungen ist auch die Spezies der zum Versuche verwandten Anurenlarven. So lassen sich in den Reaktionen von Rana temporaria, esculenta und Bufo vulgaris in den feineren Einzelheiten deutliche Unterschiede feststellen. Auch die Temperatur ist, wenn es sich um stärkere Schwankungen handelt, nicht belanglos; insbesondere kann das Resultat der Versuche (namentlich bei Thymusfütterung) durch die Einwirkung niederer Temperaturen beeinflußt werden, auch wenn dieselbe schon vor Beginn des Versuches stattgefunden hat.

Zu den ersten typischen Symptomen der Schilddrüsenfütterung zählt eine ziemlich rasch einsetzende Verlangsamung des Allgemeinwachstums, die bald in einen Wachstumsstillstand und schließlich in ein fortschreitendes Schwinden der Körpergröße übergeht, dessen Stärke bei einem Versuch 74% des Anfangsgewichtes betrug. Die Abnahme erklärt sich nicht allein aus der Resorption des Schwanzes; auch Rumpf

und innere Organe erfahren tiefgreifende Veränderungen. Am stärksten ist dabei der Wasserverlust, doch wird auch die organische Substanz und der Aschengehalt beträchtlich angegriffen. Gleichzeitig mit der Länge des Rumpfes nimmt auch die Breite desselben ab. Als Beispiele seien einige Maße angegeben, ohne daß damit die extremsten Fälle aufgestellt werden sollen.

Normaltier,	Rana	temporaria	Rumpflänge	nach	Metamorphose	12,0—13,0 mm
„	„	„	Rumpfbreite	„	„	6,5— 7,0 „
Thyreoideatier,	Rana	temporaria	Rumpflänge	„	„	5,2— 5,4 „
„	„	„	Rumpfbreite	„	„	3,0— 3,2 „
Jodothyrintier,	„	„	Rumpflänge	„	„	4,3— 4,7 „
„	„	„	Rumpfbreite	„	„	3,0— 3,2 „

Die Seitenkontur einer typischen Thyreoidealarve nimmt während der ersten Zeit infolge einer zwischen Kopf und Leib auftretenden Einziehung geigenartige Form an. Im weiteren Verlaufe verschwindet die seitliche Ausbuchtung des Bauches mehr und mehr, wodurch sich der Umriß caudalwärts verschmälert und vielfach die Form eines langen, spitz zulaufenden Flaggenwimpels annimmt. Gleichzeitig buchtet sich der Leib oft ventralwärts ein, so daß eine kahnförmige Einziehung des Abdomens zustande kommt, wogegen die Wirbelsäule in vielen Fällen eine kyphotische Verkrümmung zeigt. Mit zunehmender Reduktion des Schwanzes wird aber die Form des Tieres meist wieder plumper, zumal wenn — wie es häufig der Fall ist — noch Ödeme hinzutreten.

Wie bereits erwähnt, ist für die Intensität der Schilddrüsenfütterung sowohl das Alter des Tieres, wie die Höhe der Dosierung von wesentlichem Belang. Es ist klar, daß infolgedessen durch mehr oder weniger starke Modifikationen der durch beide Faktoren gegebenen Versuchsbedingungen zahlreiche Variationen hervorgerufen werden können, die aber doch eine gewisse Regelmäßigkeit erkennen lassen. Bei einem Überblick der vorliegenden, wie meiner zahlreichen, dieser Arbeit vorausgegangenen Versuche ergeben sich folgende Gesetzmäßigkeiten:

Setzt man den befruchteten Laich von Rana temporaria auf dem Furchungs- oder Gastrulastadium der Einwirkung eines wässerigen Extraktes aus frischer oder entfetteter Schilddrüse oder einer Jodthyreoglobulinlösung aus, so bemerkt man zunächst keine weitere Beeinflussung der Entwicklung. Nur wenn die Lösung sehr salzreich ist, kommt es zu Entwicklungshemmungen, die sich jedoch, falls sie nicht allzu eingreifend waren, im reinen Wasser allmählich wieder ausgleichen. Die Entwicklung schreitet dann eine Zeitlang gleichmäßig mit jener der Kontrolltiere fort. Nach dem Sichtbarwerden der hinteren Extremitäten kommt jedoch häufig eine leichte Wachstumssteigerung zum Vorschein, die von einer mäßigen Entwicklungsbeschleunigung



begleitet wird. Die betreffenden Larven vollenden die Metamorphose dann durchschnittlich um einige Tage früher als die Kontrolltiere. Das Äußere der metamorphosierten Fröschchen unterscheidet sich in nichts von dem normaler Tiere. Das Auftreten irgendwelcher Mißbildungen wurde nicht beobachtet (vgl. auch Romeis 1916).

Läßt man ferner auf befruchteten Rana-temporaria-Laich eine wässerige Jodothyrinlösung oder Aufschwemmung einwirken, so entwickeln sich die Embryonen zunächst in normaler Weise. Auch das Wachstum zeigt keine Beeinflussung. Erst nach dem Überwachsen der äußeren Kiemen setzt plötzlich eine intensive Beschleunigung der Entwicklung bei gleichzeitig immer stärker werdender Wachstumshemmung ein. Die Erscheinungen verschärfen sich immer mehr und schließlich kommt es bei einem Teil der Larven zu frühzeitigem Durchbruch der stummelartigen, noch wenig differenzierten Vorderbeine unter gleichzeitiger Rückbildung der larvalen Organe. Dabei kommt es unter dem Einfluß der starken Reduktionen oft zu ganz abnormen Veränderungen (vgl. auch Romeis 1916). Ein Teil der Versuchstiere zeigt jedoch abweichendes Verhalten. Hier erreichen die geschilderten Veränderungen nur geringere Grade und nach kürzerer oder längerer Zeit setzt bei ihnen sogar wieder stärkeres Wachstum ein, wobei sich ein Teil der Tiere auch weiterentwickelt, bis sie in äußerlich normaler Weise die Metamorphose vollenden. Die metamorphosierten Fröschchen sind häufig nur etwas kleiner als die entsprechenden Kontrolltiere. Ein weiterer Teil dieser letzterwähnten Gruppe aber wird sonderbarerweise neotenisch. Das Körperwachstum schreitet zwar bei diesen Tieren langsam fort, so daß die Larven schließlich normale Größe erreichen, die Extremitäten aber bleiben monatelang trotz guter Differenzierung zwerghaft klein. Der Leib ist bei den Larven schließlich dick und rund, der Schädel zeigt Mischformen von Kaulquappen- und Froschtypus. Daneben kommen außerdem noch einzelne Tiere vor, bei welchen auch das Allgemeinwachstum dauernd gehemmt bleibt.

Ganz ähnliche Formen wie bei den letztbesprochenen neotenischen Jodothyrintypen erhält man, wenn man junge Kaulquappen nach dem Verlassen der Eihüllen oder nach Überwachsen der äußeren Kiemen ein- bis zweimal mit sehr geringen Dosen von Schilddrüse oder diesbezüglichen Extrakten oder was auf das gleiche hinauskommt, mit schwach wirkenden Thyreoideapräparaten behandelt. Auch hierbei tritt, allerdings rascher als bei den Embryonen zunächst eine deutliche Entwicklungsbeschleunigung und Wachstumshemmung ein, die aber meist ziemlich bald haltmacht und in eine so starke Entwicklungshemmung umschlägt, daß die Tiere nicht nur erst Monate nach den Kontrolltieren metamorphosieren, sondern in mehreren Versuchen trotz einjähriger Beobachtung nicht mehr zur Verwandlung kommen. Die



Wachstumshemmung gleicht sich meist langsam aus, in anderen Fällen bleibt sie in größerem oder kleinerem Grade bestehen.

Füttert man dagegen junge Kaulquappen mit starken Dosen oder sehr stark wirkenden Schilddrüsensubstanzen, wie z. B. Trockensubstanz, Jodothyrin oder Jodthyreoglobulin, so erfolgt in kürzester Zeit eine rapide Entwicklungsbeschleunigung, welche unter stärksten Rückbildungserscheinungen zu frühzeitigem Extremitätendurchbruch und Tod führt. Der Wachstumsstillstand schlägt in starken Substanzabbau um, wodurch winzig kleine, mißgebildete Fröschchen entstehen. Hat die Menge (oder Stärke) der verabreichten Schilddrüsensubstanz einmal eine gewisse Größe überschritten, so läßt sich dieser Ausgang auch durch frühzeitiges Aussetzen der Schilddrüsenfütterung nicht mehr abwenden. Oft ist eine einzige Fütterung hinreichend.

Der Unterschied in der Wirkung von Schilddrüsenextrakt und Jodothyrin hört nach dem Ausschlüpfen der Larven aus den Eihüllen auf. Aus dieser Beobachtung könnte man schließen, daß die Ursachen der differenten Wirkung in den Eihüllen zu suchen ist. Das ist jedoch nicht der Fall, da sich Embryonen, die aus den Eihüllen präpariert wurden, ebenso verhielten, wie die nicht befreiten. Ich vermute aber, daß die Ursache im Verhalten des Ektoderms zu suchen ist, das bei den Embryonen wie eine semipermeable Membran wirkt, die zwar der dispersen Jodothyrinlösung, nicht aber der zum größten Teil kolloidalen Schilddrüsenextrakt-, bezw. Jodthyreoglobulinlösung den Durchtritt gestattet. Daß aber auch durch die letztgenannten Lösungen gewisse Erscheinungen erzeugt werden, deutet darauf hin, daß in ihnen vermutlich noch eine zweite, diffundierende Substanz vorhanden ist.

Werden mittlere oder ältere Kaulquappen mit Schilddrüse usw. behandelt, so verwandelt sich gewöhnlich, besonders wenn kräftige Tiere mehrere Male mit nicht zu starken Dosen gefüttert werden, eine große Zahl der Larven im beschleunigten Zeitmaß zu Fröschchen, die äußerlich völlig normal aussehen und sich davon nur durch geringere Körpergröße unterscheiden. Ein Teil der Tiere wird jedoch vorher schwächlich und geht, oft nach Durchbruch der erst unvollkommen entwickelten Vorderbeine frühzeitig zugrunde. Auch hier kann die Größenabnahme beträchtliche Grade erreichen.

Bei sehr starker Thyreoideafütterung mittlerer Kaulquappen setzt ein rapider Substanzabbau und rasche Extremitätenentwicklung ein. Häufig kommt es dann gar nicht mehr zu der extremen Abmagerung, da die Tiere oft plötzlich gruppenweise zugrunde gehen, nicht selten sogar noch vor dem Durchbruch der Vorderbeine. Dabei stellen sich vielfach Auftreibungen des Bauches ein, welche entweder durch Vermehrung der Bauchhöhlenflüssigkeit (Ascites) oder durch Anschwellung der subcutanen Lymphsäcke bedingt sind. Beide Fälle kommen



vor. Derartige Ödeme sind meist auch mit solchen der Unterkiefergegend kombiniert, doch treten letztere auch getrennt auf.

Zu dem plötzlichen Absterben, oft noch vor Durchbruch der Vorderbeine, kommt es sehr häufig bei starker Schilddrüsenfütterung alter Kaulquappen, deren Hinterbeine zur Zeit des Versuchsbeginns schon gut entwickelt sind. Bei schwacher Fütterung erzielt man hier dagegen eine beschleunigte, im übrigen aber normal verlaufende Metamorphose. Die Wachstumshemmung, bzw. der Substanzabbau ist bei diesen Tieren natürlich nur sehr gering.

Füttert man retinierte, gleichalte, aber ungleichmäßig entwickelte mittelgroße Kaulquappen mit mäßigen Dosen von Schilddrüse, so vollenden die weiter entwickelten Larven der Gruppe die Metamorphose in äußerlich normaler Weise (abgesehen von der seit der Fütterung eingetretenen Beschleunigung). Die Entwicklung der zurückgebliebenen Tiere verläuft dagegen auch unter dem Einfluß der Schilddrüsenfütterung nur äußerst langsam. Sehr häufig kommt es dabei zu Kümmerformen, die immer mehr abmagern und, zum Teil unter mäßigen Reduktionserscheinungen, schließlich ohne Metamorphose zugrunde gehen.

Bezüglich der Minimaldosis, bei der eben noch Schilddrüsenwirkung zu beobachten ist, sei auf später verwiesen (vgl. S. 262).

Die Angabe Controneis, daß jüngere Larven viel weniger Widerstandskraft gegen die Schilddrüsenernährung haben als ältere und dabei stärkere Mortalität aufweisen, ist nicht allgemeingültig. Die Lebensdauer junger, der Schilddrüsenwirkung ausgesetzter Larven kann bei gleicher Dosierung diejenige älterer Tiere unter Umständen erheblich übertreffen. Die Feststellung Controneis scheint mir hauptsächlich für Bufo in Frage zu kommen. Bei dieser Anurenart treten übrigens auch die Mißbildungen, die sich bei Rana temporaria im Anschluß an die Schilddrüsenfütterung so außerordentlich leicht einstellen, seltener auf. Des weiteren ist der Krötenlaich auch für die Experimente mit Jodothyrinlösung viel weniger geeignet.

Zwischen der Fütterung und den ersten äußerlich sichtbar werdenden charakteristischen Veränderungen verstreicht immer ein 2- bis 5tägiger Zwischenraum, der sich aber auch noch über längere Zeit erstrecken kann. Bei jungen Stadien ist er gewöhnlich größer als bei älteren, bei Fütterung mit frischer Schilddrüse größer als bei Verabreichung von Trockensubstanz oder Jodothyrin. Ferner treten die Erscheinungen erst von einem gewissen Entwicklungsstadium an auf, nämlich bei Rückbildung der äußeren Kiemen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Verschiedenheit in der Reaktion der einzelnen Entwicklungsstadien ebenso wie das Latentbleiben der Thyreoideaerscheinungen, wie es insbesondere nach sehr frühzeitiger Jodothyrinbehandlung eintritt, mit der Entwicklung der Schilddrüse der betreffenden Versuchstiere zu-

sammenhängt. Dieses Sichtbarwerden der charakteristischen Symptome erst von einem späteren Entwicklungsstadium an erinnert sehr an die von Fischel (1915) vor kurzem veröffentlichten Untersuchungen. Fischel fand nämlich, daß eine Beeinflussung der Gestaltungsvorgänge bei Strongylocentrotus-Eiern durch Chloride von K, Na, Mg und Ca erst von einem bestimmten Stadium ab möglich ist. Wie bei meinen Jodothyrinversuchen ist es auch dort nicht nötig, den Reiz während der ganzen, diesem Stadium vorausgehenden Entwicklungsepoche wirken zu lassen. Es genügt vielmehr eine relativ kurze Einwirkung, und zwar eine um so kürzere, je älter das Stadium zur Zeit der Einwirkung ist. Die Wirkung der betreffenden Salzlösungen wird immer erst in einem bestimmten späteren Entwicklungsstadium äußerlich sichtbar.

Im Gange befindliche histologische Untersuchungen werden hier weitere Aufklärung bringen. Die Ergebnisse werden unter Umständen auch Schlußfolgerungen auf die Angriffspunkte der Schilddrüsenfütterung gestatten. Es wäre z. B. denkbar, daß dieselbe indirekt durch verstärkte Sekretionsanreizung der tiereigenen Thyreoidea wirkt. Daraus würde sich dann die Beobachtung, daß man auf sehr frühen Entwicklungsstadien zunächst keine besonderen Veränderungen erzielen kann, dadurch erklären, daß die Tiere zu dieser Zeit eben bestenfalls eine Thyreoideaanlage, aber noch kein funktionsfähiges Drüsengewebe besitzen.

Nach diesen allgemeinen Bemerkungen, sollen die Veränderungen, welche die Thyreoideafütterung an den einzelnen Organen und Organsystemen hervorruft, beschrieben werden.

Der Umriß des von oben her betrachteten Schädels einer normalen typischen Rana-temporaria-Larve gleicht der Seitenkontur eines spitzen Eipoles. Diese Form bleibt auch noch während der normalen Metamorphose im großen und ganzen erhalten. Bei Thyreoidealarven verläuft dagegen die Linie um so flacher, je stärker die Drüsenwirkung zur Geltung kommt; sie erinnert hier mehr an den stumpfen Eipol (vgl. z. B. Abb. 85); ja bei sehr starker Beeinflussung verläuft die vorderste Begrenzungslinie des Kopfes fast gerade (Abb. 86) Der Kopf typischer Thyreoideakaulquappen erscheint im Verhältnis zur Rumpfgröße breiter als bei normalen Larven. Dieser Eindruck wird zum Teil durch die geringere Rumpfbreite der Thyreoideatiere hervorgerufen, zum Teil aber auch durch Veränderungen des Schädelskelettes selbst verursacht. Insbesondere erfährt der nasale Teil eine ganz erhebliche Verkürzung, wodurch auch die Augen bedeutend weiter nach vorn zu liegen kommen. Dies kann so weit gehen, daß sie, wie bei Abb. 85 und 86 zu sehen ist, am Vorderrand des Kopfes sitzen. In ganz extremen Fällen kann man sie bei Rückenlage des Tieres sogar von der Ventralseite her sehen.



Die Stellung der Augen selbst wird steiler. An der Verkleinerung des Körpers nehmen sie anscheinend weniger teil als andere Organe, wodurch sie dann knopfartig aus den Augenhöhlen hervortreten und den sonderbaren Anblick der Tiere noch steigern. Dabei zeichnen sich auch die Augenhöhlenränder, besonders dorsalwärts, schärfer von der Umgebung ab als bei gleichalten normalen Larven.

Sehr charakteristisch sind die meist schon frühzeitig eintretenden Veränderungen, welche die Thyreoideafütterung an den Freßwerkzeugen hervorruft. Am Maule einer normalen typischen Rana-temporaria-Larve lassen sich (vgl. Abb. 87) Ober- und Unterlippe und die in der Tiefe liegende eigentliche Mundöffnung unterscheiden. Die Unterlippe ist von zahlreichen, fransenförmigen Papillen, den Lippenrandpapillen umsäumt, welche vermutlich als Tastorgane funktionieren[1]). Dieselben reichen an beiden Seiten auch noch gegen die Oberlippe herauf. Die Lippen tragen mehrere leistenartige Verdickungen, deren Zahl und Stellung für die einzelnen Frosch- und Krötenarten bekanntlich so charakteristisch ist, daß man schon aus ihnen allein die Spezies der Larven bestimmen kann. Auf diesen Lippenleisten sitzen zahlreiche, leicht gekrümmte Hornzähnchen oder besser Hornhäkchen, welche den Tieren wohl weniger zum Zerkleinern der Nahrung, als vielmehr zum Festhalten, bezw. Anhängen an die zu benagende Nahrung dienen. In der Tiefe des trichterartigen Mundeinganges aber sieht man die weißlichen, leicht gebogenen Ober- und Unterkiefer, welche mit schwarzbraun gefärbten, scharfgezähnten Hornleisten bewaffnet sind (vgl. auch Liebert 1894).

Das erste Symptom der Thyreoideafütterung besteht in einer zahlenmäßigen Abnahme der auf den Lippenleisten sitzenden Hornhäkchen. Ziemlich bald ist diese Reduktion bereits so weit fortgeschritten, daß sich kein einziges Häkchen mehr auffinden läßt, während die Lippenleisten noch ganz deutlich sichtbar sind. Unterdessen beginnt eine Verschmälerung der Lippen selbst. Die Papillen werden kürzer und spärlicher, und zwar zuerst in der Mitte, um dann von hier aus auch auf beiden Seiten abzunehmen. Weiterhin treten Defekte an den Hornkiefern auf, die Lippenleisten verschwinden, die Lippen werden immer schmäler und von den Papillen sind nur mehr an beiden Mundwinkeln größere Reste zurückgeblieben. Damit wäre das auf Abb. 88 abgebildete Stadium erreicht. Im weiteren Verlauf werden Papillen und Lippen resorbiert. Auch die Hornkiefer werden vollkommen abgestoßen. Diese Veränderungen haben große Ähnlickeit mit den Vorgängen, wie sie sich auch bei normalen Tieren während der Metamorphose abspielen. Der Unterschied besteht darin, daß sie sich bei den Thyreoideatieren unter dem

[1] In den Papillen lassen sich Körperchen auffinden, welche in ihrer Form an Meißnersche Tastkörperchen erinnern.



Einfluß der Fütterung schon sehr frühzeitig einstellen können, zu Zeiten, zu welchen andere Organe des Tieres noch lange nicht den entsprechenden Entwicklungsgrad erreicht haben.

In jenen Fällen, in welchen sich die Thyreoideatiere in zwar kleine, im übrigen aber normal proportionierte Zwergfröschchen verwandeln, nimmt das Maul schließlich eine schmale gebogene Spaltform an, wie bei normal metamorphosierten Tieren. In vielen anderen Fällen kommt es jedoch zu Mißbildungen, welche sich äußerlich hauptsächlich durch die Form des Unterkieferknorpels bemerkbar machen. Auf Abb. 89 ist eine der typischen Mißbildungen wiedergegeben. Der Unterkieferknorpel zeigt hier in seinem mittleren Teile eine ziemlich starke U-förmige, ventralwärts gerichtete und nach oben offene Ausbiegung. Dieselbe tritt besonders häufig bei Jodothyrintieren auf, selbst in Fällen, in welchen, wie beim abgebildeten Tier, die Jodothyrinbehandlung bereits kurz nach der Befruchtung auf dem Blastomerenstadium erfolgte. Auch der Oberkiefer besitzt eine anomale Krümmung. In den Mundwinkeln sieht man noch Reste von Papillen, die mit der Zeit aber ganz verschwinden. Die Kiefer selbst sind völlig zahnlos.

In anderen Fällen kommt es zu Mißbildungen der Kiefer, für welche Abb. 86 ein Beispiel gibt. Hier ist die U-förmige Ausbiegung flacher, mehr bogenförmig. Außerdem ist die Mundöffnung breit gespalten, wodurch der Knorpel in größerer Ausdehnung frei liegt. Diese Form bildet also eine gewisse Weiterentwicklung der vorhergehend beschriebenen. Der Oberkiefer bleibt gewöhnlich stark zurück. Öfters erfährt er auch eine Ausbiegung nach oben. Derartigen Tieren ist das Schließen des Maules unmöglich: die Tiere liegen mit ständig weit aufgerissenem Maule in der Schale. Von oben her betrachtet sieht man bei ihnen den Unterkiefer ziemlich stark über den Oberkiefer vorstehen (vgl. Abb. 90). Diese Art von Mißbildung trifft man besonders bei Fütterung mit stark wirkender Trockensubstanz.

Der äußere Eindruck der Veränderungen des Schädelskelettes der Thyreoidealarven wird noch verstärkt durch den Wechsel der Hautpigmentierung. Die Dorsalseite typischer Rana-temporaria-Larven ist diffus grauschwarz gesprenkelt. Nur bei genauer Beobachtung lassen sich an Kopf und Rücken einzelne feine Linien feststellen, welche die durch sog. Nervenhügel gebildeten Seitenlinien bedingen. Erst gegen Ende der Larvalzeit treten bei Normaltieren streifige Pigmentierungen deutlich hervor. Besonders stark heben sich dabei zwei von den Nasenlöchern gegen beide Augen und von hier gegen die Schwanzwurzel zu verlaufende Pigmentstreifen ab, unter denen sich die Hautdrüsen stärker entwickeln und dadurch die Bildung der Seitenwülste veranlassen. Eine übereinstimmende Veränderung der Pigmentierung wird durch Thyreoideafütterung hervorgerufen. Während sie aber bei normalen



Tieren erst auftritt, wenn die Hinterbeine fast völlig ausgebildet sind und die Metamorphose kurz bevorsteht, kann sie bei den Thyreoideatieren, unabhängig von dem Entwicklungsgrad der übrigen Organe, bereits auf frühen Entwicklungsstadien entstehen. Erfährt dann die Thyreoideawirkung aus irgendwelchen Gründen später eine Hemmung, so erhält man Larven mit froschähnlicher Pigmentierung, welche noch Lippen, Papillen und Hornzähnchen, große Darmspirale und kleine, unentwickelte Extremitätenstummel zeigen. (Derartige Formen treten beispielsweise häufig bei Versuchen mit Alkoholextrakten der Schilddrüse auf.) Bei sehr starker Thyreoideaeinwirkung kann die streifige Pigmentierung durch eine allgemeine tiefdunkle Färbung verdeckt werden.

Bei Anwendung von stärkerer Lupenvergrößerung läßt sich bei Thyreoidealarven ferner das frühzeitige Auftreten von Hautdrüsen (Schleimdrüsen und Giftdrüsen z. B. an der Innenseite der Oberschenkel) feststellen. Ebenso finden an der Bauchwand bei Schilddrüsenfütterung strukturelle Veränderungen statt. Während dieselbe normalerweise zur Larvalzeit sehr dünn und zart ist und infolgedessen mit der Pinzette leicht abgezogen werden kann, wird sie bei den Thyreoideatieren infolge der Entwicklung der Lederhaut sehr frühzeitig derb und widerstandsfähig.

Sehr bald macht sich der Einfluß der Thyreoideaverabreichung am Schwanze geltend. Das erste Symptom ist Stillstand des Längenwachstums und dann eine Verschmälerung des dorsalen und ventralen Flossensaumes. Besonders frühzeitig setzt die Resorption jenes Teiles des ventralen Saumes ein, in welchem das Endstück des Kloakenrohres liegt und durch den die rechte und linke hintere Extremität getrennt wird. Abb. 91 und 92 lassen diesen Unterschied deutlich erkennen. Abb. 91 ist nach einer normalen Kaulquappe gezeichnet, Abb. 92 zeigt die typischen Veränderungen, bei einer im übrigen gleichalten Larve, welche auf dem Blastulastadium mit Jodothyrin behandelt worden war. Übereinstimmende Befunde kann man auch bei Fütterung der Larven mit frischer Schilddrüse erheben. Der genannte Resorptionsprozeß ist für die Schilddrüsentiere außerordentlich charakteristisch, so daß er sich auch bei ganz schwacher Einwirkung, bei der die übrigen Symptome nur wenig zum Vorschein kommen, einzustellen pflegt.

Zu der Breitenreduktion des Schwanzes gesellt sich dann früher oder später die Längenreduktion. Hier lassen sich verschiedene Unterschiede erkennen. Bei Fütterung junger und mittlerer Larven mit frischer Schilddrüse oder nicht zu reichlicher Trockensubstanz kommt es gewöhnlich zu einer Einschmelzung, die mit der normalerweise zu beobachtenden ziemlich übereinstimmt, abgesehen von dem frühzeitigeren Eintritt und dem gesteigerten Resorptionstempo. Bei starker Fütterung älterer



Larven kommt es zu einer überaus rapiden Schwanzeinschmelzung; ihr fallen besonders die Flossensäume des ganzen Schwanzes rasch zum Opfer, während die Resorption des zentralen Muskelstammes damit nicht Schritt halten kann. Infolgedessen haben dann derartige Tiere einen dicken, kahlen Muskelstummel, dessen Länge noch die Hälfte oder ein Drittel der ursprünglichen Schwanzlänge beträgt. Bei Fütterung mit schwach wirkenden Thyreoideapräparaten geht die Längenreduktion des Schwanzes auch bei älteren Tieren nur sehr langsam vor sich.

Eines der auffallendsten Kennzeichen, das daher auch gleich von Anfang an und hauptsächlich für die Charakteristik der Schilddrüsenwirkung benützt wurde, bietet sich im Verhalten der Extremitätenentwicklung. Füttert man ganz junge Larven mit Thyreoidea, so bemerkt man schon kurze Zeit darauf, wie zu beiden Seiten der Schwanzwurzel Verdickungen entstehen, die sich rasch zu weißlichen, halbkugeligen Höckern umwandeln. Derart können die Anlagen der hinteren Extremitäten bereits geraume Zeit vor jenen der Kontrolltiere zum Vorschein gebracht werden. Das gleiche läßt sich auch für die Vorderbeine feststellen, wenn man bei derartigen Larven unter der Lupe das Operculum zwischen Kopf und Rumpf abpräpariert. Im weiteren Verlaufe wachsen dann die Extremitätenanlagen bei den Thyreoideakaulquappen rascher weiter als bei den Kontrolltieren. Gleichzeitig schreitet auch die Differenzierung rascher vorwärts. Mit der Zeit nimmt aber das Wachstum ab, während die Differenzierungsbeschleunigung fortbesteht. Infolgedessen besitzen dann derartige Thyreoideatiere nach der Metamorphose Extremitäten, die in Durchbildung und Pigmentierung vollkommen jenen normal entwickelter Tieren gleichen, in den Ausmaßen jedoch kleiner sind.

Ähnliche Resultate erhält man auch, wenn man die Thyreoideafütterung erst auf späteren Entwicklungsstadien beginnt, doch ist die Wachstumshemmung bei gleichbleibender Dosierung natürlich um so geringer, je weiter die Entwicklung zu Versuchsbeginn schon vorgeschritten ist. In allen Fällen können hier längere oder kürzere Zeit vor der Metamorphose gleichaltriger Kontrolltiere die vorderen Extremitäten durchbrechen.

Nun gibt es aber eine Reihe von Fällen, in welchen es zu andersartigen Resultaten kommt. Am abweichendsten können die Ergebnisse bei Jodothyrineinwirkung sein, besonders wenn dieselbe schon in sehr jungem Alter, also auf dem Blastula-, Gastrula-, Neurulastadium oder bald nach Verlassen der Eihüllen stattfindet. Hier bilden sich dann schon sehr frühzeitig am Rumpfende zwei flache Erhebungen aus, die ziemlich bald halbkugelig werden und sich nun zu ungegliederten, weißlichen, keulenförmigen Stummeln auswachsen, die nicht wie gewöhnlich der Schwanzoberfläche dicht anliegen, sondern stark nach



seitwärts und abwärts abduziert stehen. Im Laufe der Zeit spitzen sie sich etwas zu. Auch bekommen sie eine leichte, medialwärts konkave Krümmung, welche ihnen bohnenförmige Gestalt verleiht. Gleichzeitig vollzieht sich die schon oben erwähnte Reduktion des beide Extremitätenstummel trennenden Schwanzflossensaumes und des dazwischen gelegenen Kloakenrohres, so daß beide Stummel an ihrer medianen Basis schließlich aneinanderstoßen (vgl. auch Abb. 92 und 93). Die Stummel bleiben — makroskopisch — lange Zeit fast unpigmentiert; erst spät sieht man auf der Streckseite eine schwache Pigmentzeichnung auftreten. Ganz ähnliche Erscheinungen erzielt man bei Fütterung junger Larven mit stark wirkender Thryreoideatrockensubstanz (Tabletten usw.).

Auf einem derartigen Entwicklungsstadium können bereits die Vorderbeine zum Durchbruch kommen, wenn man die an Stelle des durchlochten Operculums zum Vorschein kommenden, stark seitwärts abduziert stehenden Stummel überhaupt als Beine bezeichnen kann. Auch sie zeigen äußerlich noch keinerlei Differenzierung. Solche Tiere, welche gleichzeitig äußerst starke Reduktionserscheinungen an Schwanz und Rumpf zeigen, gehen meist rasch zu Grunde.

In anderen Fällen — besonders bei schwacher Jodothyrinfütterung und bei Fütterung mit Thyreoideatrockensubstanz — erfolgt aber zunächst noch eine mäßige Weiterentwicklung. Das distale Ende des Extremitätenstummels verbreitert sich dann unter gleichzeitiger Abflachung: es kommt zur Andeutung einer Fußplatte. Auch die Abgrenzung zwischen Ober- und Unterschenkel wird schärfer; die Abduction im Hüftgelenk nimmt zu, ebenso die Beugung im Kniegelenk. Weiterhin wird auch die Gliederung der Fußplatte in die einzelnen Zehenanlagen (vgl. Abb. 86) sichtbar. So können gut differenzierte, in der Medianlinie aneinanderstoßende Hinterbeine entstehen, die sich von gleich alten, normal entwickelten, nur durch ihre geringe Größe unterscheiden. Dieser Eindruck von Zwergbildung fällt besonders auf, wenn der übrige Körper des Thyreoideatieres fast die Größe eines Normaltieres erreicht und das Wachstum der Beine monatelang auf dem erreichten Punkte ohne merkliche Veränderung stehenbleibt. Die Thyreoideawirkung hatte in solchen Fällen eine Hemmung des Extremitätenwachstums bei gleichzeitiger Beschleunigung der Differenzierung zur Folge, ohne daß damit eine entsprechende Wachstumshemmung und beschleunigte Entwicklung des übrigen Körpers gepaart gewesen wäre. Man trifft sie besonders bei schwacher Thyreoideawirkung oder in Fällen, in welchen der Einfluß der Schilddrüsenfütterung durch irgendeinen Anlaß unterbrochen wurde.

Von derartigen Entwicklungsstadien leiten dann die verschiedensten Größenabstufungen zu den schon oben beschriebenen Fällen über, in welchen sich die Extremitäten in ihrer Ausbildung von jenen normal-

metamorphosierter Tiere äußerlich nur dadurch unterscheiden, daß sie geringere Spannweite besitzen und zur Erreichung dieses Ausbildungsgrades eben kürzere Zeit beanspruchten als normale Kontrolltiere. Je größer und weiter entwickelt die Extremitäten zu Fütterungsbeginn sind, desto weniger entstehen natürlich die oben erwähnten Verkümmerungsformen, und je stärker und konzentrierter die Dosierung des Thyreoideapräparates ist, desto mehr wird für gewöhnlich das Wachstum der Beine gehemmt.

H. Kahn bringt in seiner Mitteilung eine längere Erörterung über die Erscheinung, daß bei den Thyreoideatieren meist die linke vordere Extremität zuerst durchbricht[1]). Auch Gudernatsch, wie ich aus einer 1912 ausgetauschten mündlichen Mitteilung desselben weiß, und ich selbst haben diesen Vorgang häufig beobachtet. Ich habe ihn in einer vorausgehenden Arbeit (1914) erwähnt, ohne besonderes Gewicht darauf zu legen, da ich beobachten konnte, daß auch bei den Kontrolltieren durchaus nicht so selten, wie aus Barfurths Untersuchungen hervorzugehen scheint, die linke Extremität vor der rechten zum Durchbruch kommt. Die Beobachtung, daß bei Thyreoideatieren der Durchbruch des zweiten Vorderbeines häufig stark verzögert ist, wird von Kahn bestätigt. Bei einigen meiner Versuche lagen oft 1—2 Monate zwischen dem Durchbruch der einen und der anderen vorderen Extremität. Ja bei manchen Thyreoideatieren kam auch nach monatelanger Versuchsdauer das rechte Bein nicht mehr zum Durchbruch; die Tiere gingen bereits vorher — äußerlich betrachtet also dreibeinig — zugrunde; durch Abpräparieren des Operculums kann man sich in solchen Fällen jedoch leicht überzeugen, daß die noch verdeckte, zweite Extremität die gleiche Ausbildung besitzt, wie die freiliegende[2]). Der Grund dafür, daß bei Thyreoideatieren die zweite Extremität, wenn sie einmal mehrere Tage nach dem Durchbruch der anderen nicht entbunden ist gewöhnlich lange Zeit bedeckt bleibt, ist vielleicht darin zu suchen, daß sich unterdessen die Deckhaut, ebenso wie es für die Bauchhaut

[1]) „Was nun diesen Durchbruch selbst anlangt, so ist mir seit langem ein besonderes Verhalten aufgefallen, welches früher niemals von einem Untersucher erwähnt wurde. Erst in der Arbeit von Cotronei ist davon die Rede, allen anderen Untersuchern scheint die Besonderheit entgangen zu sein." Kahn, S. 395.

[2]) Wenn Kahn schreibt (S. 396): „Aus allen meinen Versuchen ... ergibt sich, daß stets die linke vordere Extremität zuerst, manchmal schon zu einer Zeit erscheint, wo von der Anlage der rechten noch nichts zu sehen ist" und an einer anderen Stelle (S. 395): „Nach Schilddrüsenbehandlung bricht die linke vordere Extremität nicht nur stets zuerst durch, sondern ihr Durchbruch ist von einer oft sehr langen Pause gefolgt, oft erfolgt er auch zu einer Zeit, zu welcher von der rechten Extremität noch kaum etwas wahrzunehmen ist", so kann ich auf Grund meiner Beobachtungen nur annehmen, daß sich die von mir gesperrt gedruckten Stellen Kahns bloß auf den rein äußerlich, ohne Abpräparieren der Hautdecke feststellbaren Befund beziehen.



bereits weiter oben beschrieben wurde, verdickt und dann dem Durchbruch erheblichen Widerstand entgegensetzt.

Damit wäre die Schilderung der durch Thyreoideafütterung äußerlich hervorgerufenen Gestaltsveränderungen beendet; die folgenden Abschnitte befassen sich mit den Umbildungen der inneren Organe, soweit dieselben mit freiem Auge oder unter der Lupe zu erkennen sind. Zunächst sei das makroskopische Verhalten des Darmtraktus besprochen.

Füttert man mittelgroße Larven, bei denen die gutentwickelte, 4—5 Windungen zeigende Dünndarmspirale die übrigen Bauchorgane so sehr verdeckt, daß von ihnen nach Abpräparation der Bauchdecke kaum etwas zu sehen ist, mit Schilddrüse, so bemerkt man, wie meist schon nach kurzer Zeit eine mehr oder weniger starke Störung des regelmäßigen, spiraligen Verlaufes des Dünndarmabschnittes eintritt. Sie beginnt gewöhnlich an der innersten Spiralwindung, an jener Stelle, an welcher der Dünndarm plötzlich scharf umknickt, um dann noch etwa $^3/_4$ Spiralwindungen weit in entgegengesetztem Sinne zu verlaufen, bevor das Rohr in die Tiefe gegen die Wirbelsäule zu abbiegt und hier auf der linken Körperseite lateral der Urniere nach abwärts gegen die Kloake zu zieht. Im weiteren Verlaufe wird bei den Thyreoideatieren die Spirale immer lockerer, die Windungen schließen nicht mehr so dicht aneinander; während sich die Spirale eines normalen, gut entwickelten Tellerdarms gegen den zentral gelegenen Wirbel zu nur wenig erhöht, entstehen nun vielfach Formen, die einer in der Richtung der Mittelachse auseinandergezogenen Uhrfeder gleichen. Im übrigen herrscht hier, wie es ja auch bei der normal verlaufenden Metamorphose der Fall ist, eine große Mannigfaltigkeit der Form. Im Prinzip läuft der Vorgang aber immer auf dasselbe hinaus: auf eine weitgehende Reduktion des Spiraldarmes zu einem kurzen Dünndarmrohr, das bei dem durch die Schilddrüsenfütterung frühzeitig hervorgerufenen Durchbruch der vorderen Extremitäten bestenfalls noch in $1^1/_2$ Spiraltouren aufgewunden ist, oft aber nur mehr eine unregelmäßige S-förmige Schleife bildet. Äußerlich geringer sind die Veränderungen am Duodenum, das einen U-förmigen Verlauf hat. Die Schleife, die bei Beginn der Fütterung in einer etwa sagittalen Ebene steht, rückt allmählich in mehr frontale Richtung, die Längenreduktion ist hier jedoch bedeutend geringer. Die Serosa des Duodenums sowie des angrenzenden in die erste, zu äußerst gelegene Spiraltour übergehenden Dünndarmabschnittes wird bald nach Beginn der Thyreoideaeinwirkung in feine netzige Falten gelegt, die allmählich bei gleichzeitiger Verengerung des Darmrohres in längsverlaufende Streifen übergehen und auf den ganzen Dünndarm übergreifen. Die Strukturveränderung ist durch die Kontraktion der daruntergelegenen Darmmuskulatur bedingt, die schließlich zu der

oben beschriebenen Verkürzung des Darmes führt. Gleichzeitig kann man mit der Lupe das Auftreten feiner schwarzer Pünktchen erkennen, die allmählich zu immer größeren Pigmentflecken verschmelzen und schließlich dem Darmrohr eine schwarzbraune Färbung verleihen. Auch diese Pigmentierung beginnt meistens in der Gegend des Duodenums. Um dieselbe Zeit treten in dem zarten Mesenterialhäutchen scharf umgrenzte, mehr oder minder große schwarze Pigmentflecken auf.

Auch der Magenabschnitt, der zu Beginn der Fütterung gegen das etwa gleichdicke Duodenum durch eine manschettenartige Verdickung, die Anlage der Magendrüsen, abgegrenzt ist und nach oben zu in weitausbiegender, nach links konvexer Krümmung in den kranialwärts trichterförmig erweiterten Oesophagus übergeht, erfährt durch die Schilddrüseneinwirkung erhebliche Veränderungen. Die Drüsen schieben sich oralwärts ziemlich rasch vor und das Rohr bildet sich zu einer deutlich abgegrenzten melonenförmigen Magenblase um, welche sich durch ihre geringe Pigmentierung deutlich von dem übrigen Darmabschnitt abhebt.

Wie man sieht, zeigen diese durch die Schilddrüsenfütterung frühzeitig hervorgerufenen Veränderungen des Darmtraktus große Ähnlichkeit mit den Vorgängen, die im Verlaufe der normalen Metamorphose eintreten und hier durch die Arbeiten von v. Ratner, Reuter, Duesberg, Reichenow, Young u.a. bekannt sind. Ähnlich wie bei der Extremitätenentwicklung der Thyreoideatiere trifft man aber auch hier auf zahlreiche Variationen, die durch verschiedene Momente, wie Zeitpunkt der Fütterung, Stärke der Dosierung usw. bedingt werden. Verwendet man beispielsweise sehr junge Tiere, so kommt der Einfluß der Schilddrüsensubstanz schon so bald zur Geltung, daß der Darmtraktus die volle larvale Ausbildung überhaupt nicht erreicht, sondern bereits vorher den Rückbildungsprozessen anheimfällt. Schon im IV. Teile meiner experimentellen Untersuchungen konnte ich zeigen, daß das Eintreten einer Kontraktion des Darmrohres zu den frühesten Symptomen der Thyreoideawirkung zählt. Die Unterdrückung der larvalen Entwicklung hat jedoch ihre bestimmten Grenzen: Niemals, auch nicht durch ganz frühzeitige Jodothyrinbehandlung auf dem Ei- oder Blastomerenstadium, konnte die Entstehung des Spiraldarmes verhindert werden.

Den umgekehrten Fall trifft man bei starker Fütterung großer, vollentwickelter Larven, bei denen, wie oben bereits erwähnt, oft nach äußerst raschem Durchbruch der Vorderbeine plötzlicher Tod erfolgt. In solchen Fällen findet man die Darmspirale noch gut erhalten, da eben infolge des frühzeitigen Todes die zur Rückbildung nötige Zeit fehlte. Auch bei ganz schwacher Thyreoideawirkung bleibt die Darmspirale lange Zeit erhalten, doch kommt es meist zu einer Verminderung der



Zahl der Windungen. Die Magenblase ist dabei oft ganz gut ausgebildet.

In anderen Fällen veranlaßt die Fütterung mit schwach wirkenden Substanzen zunächst eine mäßige Rückbildung des Darmtraktus, die jedoch nach einiger Zeit, wenn sich die Wirkung der verfütterten Schilddrüsensubstanz erschöpft hat, einem erneuten Wachstum Platz macht. Die volle larvale Entwicklung wird jedoch auch hier nicht mehr erreicht.

Die Leber ist bei Normallarven auf dem Höhepunkt der Darmentwicklung noch recht klein und durch das Darmkonvolut fast völlig verdeckt. Mit der Zeit vergrößert sie sich dann ganz beträchtlich, so daß sie schließlich bei der Rückbildung des Darmes den dadurch freigewordenen Raum der oberen Bauchhöhle einnimmt. Dabei tritt die Lappenteilung des Organs immer deutlicher hervor. Gegen Ende der Metamorphose geht die Größe der Leber in mäßigem Grade wieder zurück. Die Leber eines gut entwickelten Tieres mit mittelgroßen Hinterbeinen hat in lebendem Zustand eine gelbrote Färbung; bei Fixierung in Formol, Sublimat, Trichloressigsäure oder dgl. wird sie ganz weißlich. Während der Metamorphose kann man mit der Lupe das Auftreten feiner, schwarzbrauner Pigmentflecken erkennen, die dem fixierten Organ im ganzen eine grauweiße Farbe verleihen. Die der Unterseite der Leber anliegende Gallenblase ist bei jungen Tieren sehr klein, dehnt sich dann im Laufe der Entwicklung aus. Besonders tritt während der Metamorphose eine deutliche Volumzunahme ein.

Die Leber typischer, stark gefütterter Thyreoideatiere ist bei Durchbruch der Vorderbeine bedeutend kleiner als bei metamorphosierten Normaltieren. Schon am lebenden Thyreoideatiere ist sie dunkler gefärbt, noch deutlicher kommt der Farbunterschied gegenüber den Kontrolltieren im fixierten Zustand zur Geltung, wo das Organ von graugrüner bis schwarzgrüner Färbung ist. Die Größe der Pigmentflecken übertrifft die normalen Verhältnisse um ein Vielfaches. Eine außerordentlich kleine und zugleich tiefdunkel pigmentierte Leber trifft man bei frühzeitiger Jodothyrin-, Trockensubstanz- oder starker Extraktfütterung. Dabei ist die Gallenblase dieser Tiere meist so stark gefüllt, daß sie an Größe der ganzen Leber gleichkommt, ja in manchen Fällen dieselbe sogar noch übertrifft. Wie die Beobachtung der Entwicklung zeigte, kann dieser Endzustand der Leber sowohl dadurch erreicht werden, daß die Leber infolge der Thyreoideawirkung an Größe schon von Anfang an hinter den normalen Verhältnissen zurückbleibt. In anderen Fällen aber wurde durch die Thyreoideafütterung zunächst ein gesteigertes Wachstum hervorgerufen, das dann von einer äußerst starken Volumabnahme gefolgt war. Hat die Thyreoideafütterung bei alten, großen Larven plötzlichen Extremitätendurchbruch und Tod zur Folge,



so entspricht die Größe der Leber infolge der Kürze der Zeit etwa normalen Verhältnissen, nur mit dem Unterschied, daß die Pigmentierung gewöhnlich intensiver ist. Nach ganz schwacher Thyreoideawirkung findet man neben einer vergrößerten Gallenblase eine meist mittelgroße gut gelappte Leber von hellgraugrünlicher Farbe.

Sehr eingreifende Veränderungen spielen sich am Pankreas der thyreoideagefütterten Tiere ab. Die Bauchspeicheldrüse ist bei normalen, jungen und mittleren Larven von erheblicher Größe; anfangs übertrifft sie an Volumen sogar die in unmittelbarer Nachbarschaft gelegene Leber. Besonders umfangreich ist zur Larvalzeit der sog. Kopfteil der Drüse, der, in der Windung der Gastroduodenalschlinge gelegen, von der Bauchseite her als rundlicher, etwas höckeriger Pfropf sichtbar ist. Beim lebenden Tier ist die Drüse gelblich-rötlich gefärbt, in fixiertem Zustand ist sie dagegen von rein weißer Farbe. Ziemlich bald nach Beginn der Thyreoideafütterung kann man nun beobachten, wie sich das Volumen des Pankreas immer mehr verkleinert. Am auffallendsten, weil am leichtesten zu beobachten, macht sich der Schwund der Drüse an dem erwähnten Kopf der Drüse geltend. Derselbe wird zunächst flacher; dann nimmt der Durchmesser des von der Gastroduodenalschlinge umwundenen Teiles ab und langsam tritt der Drüsenabschnitt immer mehr in die Tiefe, so daß schließlich von der Drüse bei Ventralansicht ohne Verschieben der vorliegenden Eingeweide nichts mehr zu sehen ist. Erst nach Wegziehen des unterdessen ebenfalls stark reduzierten Dünndarms und Aufwärtsklappen von Leber und Magen sieht man in der Gegend der hinteren Magenwand ein kleines ovales Knötchen, dessen Größe nur mehr einen Teil des Umfanges der vollentwickelten larvalen Drüse besitzt. Während der Veränderungen hat die Drüse zunächst eine graugesprenkelte Farbe angenommen, die sich schließlich zu einer mehr oder weniger intensiven schwarzgrünen Färbung verstärkt. Bei starker Thyreoideawirkung spielen sich diese Vorgänge sehr rasch in wenigen Tagen ab, bei schwacher Einwirkung erfolgen sie langsamer. Ferner ist der Größenschwund in diesem Falle geringer.

Auch dieses Organ zeigt also bei Thyreoideafütterung im Prinzip ähnliche Veränderungen wie bei der normalen Metamorphose, nur mit dem Unterschiede, daß sich diese unter dem Einflusse der Schilddrüsenwirkung bedeutend rascher und exzessiver einstellen. Die im Laufe der normalen Entwicklung stattfindende Verkleinerung der Drüse, die in ihren histologischen Einzelheiten meines Wissens noch nicht genauer beschrieben ist, ist nämlich geringer. Aber auch hier verschwindet allmählich der sog. Kopfteil der Drüse, die langsam in die Tiefe rückt. Diese Verlagerung findet sich bei Reuter kurz angegeben, der dann noch beifügt, daß sich die Drüse zu verkleinern *scheint*. Eine end-

gültige Feststellung liegt von ihm nicht vor. Es war zu erwarten, daß sich dabei sowohl in den Drüsen der normalen Quappen und in noch stärkerem Maße bei jenen der Thyreoideatiere auch eingreifende histologische Veränderungen abspielen. Durch die mikroskopische Untersuchung, über die an anderer Stelle noch ausführlicher berichtet werden soll, wurden dann auch sehr interessante De- und Regenerationsvorgänge aufgedeckt.

Die Milz verhält sich bei den Thyreoideatieren wie bei den Normallarven. Sie wird bei letzteren schon einige Zeit vor der Metamorphose als kleines rötliches Pünktchen in der Mesenterialwurzel makroskopisch sichtbar und wächst dann ziemlich rasch etwa zur Größe eines Millimeters an. Auch sie erfährt bei Thyreoideaeinwirkung eine beschleunigte Entwicklung, so daß sie also hier eher makroskopisch sichtbar wird, als bei den Kontrolltieren. Im übrigen steht jedoch ihr Erscheinen mit dem Eintreten der Metamorphose nicht in so innigem Zusammenhang wie z. B. die Veränderungen des Darmes, der Leber, des Pankreas. Denn während die Umbildungen der genannten Organe normalerweise nur dann erfolgen, wenn das Tier metamorphosiert, tritt die Milz zu ihrem normalen Zeitpunkte auf, einerlei, ob nun das Tier sich in Kürze verwandelt oder noch längere Zeit neotenisch bleibt.

Die Unterschiede in den Veränderungen der Vor- und Urnieren sind hauptsächlich mikroskopischer Natur, so daß sie erst bei den histologischen Untersuchungen näher beschrieben werden sollen. Hier sei nur so viel erwähnt, daß sich an den Vornieren thyreoideagefütterter Tiere sehr bald degenerative Prozesse geltend machen, die zu einem raschen Abbau des Organes führen.

Auch bezüglich der nach Thyreoideafütterung eintretenden Veränderungen der Geschlechtsdrüsen ist zur vollen Beurteilung die Kenntnis des mikroskopischen Bildes nötig. Im Laufe der normalen Entwicklung erfahren die Gonaden, welche bei Rana-temporaria-Kaulquappen zur Zeit der vollen larvalen Entwicklung ziemlich lange, den Urnierenwülsten median vorgelagerte, weißliche Stränge vorstellen, gegen Ende der Metamorphose eine mehr oder weniger starke Verkürzung. In manchen Fällen läßt nun zwar die Form der verkürzten Genitaldrüsen auf den Geschlechtscharakter des Tieres schließen, meistens aber entsteht zunächst der „intermediäre“ Typus (Pflüger, Bouin, Kuschakewitsch). Bei frühzeitiger starker Thyreoideaeinwirkung erfährt die Entwicklung der Gonaden eine gewisse Beschleunigung, insofern als sich die Drüsenanlage verkürzt und gleichzeitig dicker wird, also der Hoden- bezw. Ovarialform näherkommt. In anderen Fällen trifft man kleine, in der Entwicklung anscheinend zurückgebliebene Drüsen an. Besonders bei Tieren, welche äußerlich die Merkmale einer schwachen, lange Zeit protrahierten Schilddrüsenwirkung zeigen, findet



man ganz dünne und nicht besonders lange, atrophisch aussehende Geschlechtsdrüsenanlagen.

Sehr auffallend ist auch das Verhalten der Fettkörper, welche übrigens von Reuter als mesenteriale Fettdepots bezeichnet werden, obwohl sie mit dem Mesenterium nichts zu tun haben. Dieselben sind bei großen, typischen Kaulquappen bereits gut entwickelt; kurz vor Durchbruch der Vorderbeine besitzen sie schon kräftige, lange Fortsätze. Daß sich die Fettkörper, wie Reuter beschreibt, während der Metamorphose stark zurückbilden, konnte ich nicht beobachten. Bei Thyreoideafütterung (Rana temporaria) sind sie meistens nur sehr schwach entwickelt. Bei frühzeitig gefütterten Tieren werden sie kaum sichtbar, bei älteren bekommen sie zwar noch gelappte Form, bleiben aber äußerst klein.

Schwierig ist die Beurteilung des Verhaltens der Lungensäckchen. Dieselben sind bei den meisten metamorphosierten Thyreoideatieren sehr klein und nicht entfaltet. Schon glaubte ich darin die Ursache dafür gefunden zu haben, daß die Thyreoideatiere so häufig nach Durchbruch eines oder beider Vorderbeine rasch zugrunde gehen, um so mehr, als die Thyreoideafütterung auch eine frühzeitige Reduktion der inneren Kiemen verursacht. Da fanden sich aber auch bei normal metamorphosierten Tieren des öfteren nicht gedehnte, kompakt aussehende Lungenzipfel, während andererseits weniger stark beschleunigte, noch nicht metamorphosierte Thyreoidealarven, ebenso wie normale Kaulquappen gar nicht selten ganz gut gedehnte Lungenanlagen besaßen, die zum Teil bis in das untere Drittel der Bauchhöhle reichten. Auch bei jenen älteren Kaulquappen, die nach starker Thyreoideafütterung unter äußerst starken Rückbildungserscheinungen vielfach noch vor Durchbruch der Vorderbeine plötzlich sterben, ist die Lunge oft ganz gut aufgebläht. Jedenfalls scheint die mehr oder weniger weit vorgeschrittene Lungenentwicklung nicht die Hauptursache des Todes der Tiere zu sein. Sicher aber wird bei frühzeitiger Thyreoideafütterung die Entwicklung der Lungen nicht in dem Maße beschleunigt, wie die der oben erwähnten Organe des Verdauungssystemes.

Die Veränderungen an den übrigen Organen, wie Schilddrüse, Thymus, Hypophysis, Gehirn usw., sind makroskopisch schwer sichtbar und werden daher erst im histologischen Teile der Arbeit nähere Berücksichtigung finden.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Thyreoideafütterung eine Beschleunigung der Entwicklung herbeiführt, die sich nicht nur auf die äußere Form und die Extremitäten, sondern auch auf die Ausbildung innerer Organe, wie z. B. Magen-Darmkanal, Leber, Pankreas, Milz, Vorniere erstreckt; dieselbe ist bei den genannten Organen gleichsinnig den



Umbildungen der normalen Metamorphose. Der Grad dieser Umwandlungen übertrifft jedoch bei gleichzeitiger Unreife nicht selten die normalerweise stattfindenden Veränderungen in bedeutendem Maße.

b) Physiologisch-biologischer Teil.

Inwieweit geben nun die Resultate der vorliegenden Versuche darüber Aufschluß, welche Substanzen der Thyreoidea die charakteristischen Veränderungen der damit gefütterten Froschlarven hervorrufen? Die über diese Frage vorliegende spezielle Literatur war bei Beginn meiner Untersuchungen sehr gering. Sie beschränkte sich auf eine Beobachtung Gudernatschs über die Diffusionsfähigkeit des wirksamen Stoffes in Wasser (1914, S. 452) und auf meine eigenen 1914, 1915 und 1916 veröffentlichten Angaben. Unterdessen sind einige Publikationen erschienen, welche sich ebenfalls mit der Isolierung der auf Kaulquappen wirksamen Substanzen innersekretorischer Drüsen befassen (Abderhalden, Kahn). Außerdem liegen in der allgemeinen Thyreoidealiteratur verschiedentliche Angaben vor, welche mit Vorteil zur Kritik der hier in Diskussion stehenden Fragen herangezogen werden können.

Eine der vielen noch ungelösten Fragestellungen ist jene, ob den Fett- und Lipoidsubstanzen der Schilddrüse spezifische Wirkung zukommt oder ob ihre Verfütterung für Entwicklung und Wachstum der Tiere belanglos ist. Die Berechtigung dieser Frage geht insbesondere aus den Versuchen Iscovescos an Kaninchen hervor, die allerdings noch der Nachprüfung bedürfen; denn da die Versuchsprotokolle des Forschers in seinen kurzen Mitteilungen nur sehr summarisch mitgeteilt sind, bleibt noch einer Menge von Einwänden Tür und Tor geöffnet. Für die vorliegenden Untersuchungen sind insbesondere jene Veröffentlichungen Iscovescos von Belang, in welchen er ein Lipoid der Thyreoidea, das den petrolätherlöslichen Teil der Acetonfällung eines Ätherextraktes darstellt, zu Injektionen verwendet und dadurch bei Kaninchen Tachykardie und Exophthalmus hervorruft. Außerdem hatten die Injektionen bei jungen Tieren eine erhöhte Gewichtszunahme des Gesamttieres, sowohl wie gewisser einzelner Organe zur Folge (Herz, Niere, Milz, Geschlechtsdrüse, Thyreoidea, Nebennierenrinde). Nun geht aber aus den Angaben Iscovescos, da histologische Untersuchungen fehlen, nicht hervor, welche Bestandteile der genannten Organe eine Vermehrung erfahren, d. h. ob es sich um Parenchymvermehrung oder Fetteinlagerung oder dgl. handelt, eine Feststellung, die für die Beurteilung des funktionellen Wertes der Organvergrößerung natürlich von großer Bedeutung ist. Ferner ist den mitgeteilten Tabellen nicht zu entnehmen, ob die Gewichtszunahme nur bei einzelnen Organen besonders auffallend ist, oder ob sie durch die allgemeine Ge-



wichtsvermehrung der Injektionstiere bedingt ist. Denn da dieselben gegen Ende der Versuche beträchtlich mehr wiegen als die Kontrolltiere, so wäre es an und für sich nicht zu verwundern, wenn auch die innersekretorischen Organe an der allgemeinen Zunahme sich beteiligten. Sehr wertvoll wäre es auch, wenn man nicht nur die Durchschnittswerte, sondern auch die einzelnen Individualzahlen angegeben fände. Weiterhin aber ist es auffallend, daß die Injektionstiere bereits zu Beginn des Versuches mehr wiegen als die Kontrolltiere. Wie man sieht, bleibt also eine Menge von Fragen ungelöst, deren Beantwortung noch eine Reihe von Untersuchungen nötig erscheinen läßt.

Auch bei den vorliegenden Versuchen konnte nur der Anfangsschritt getan werden, die Rolle der sog. Lipoidsubstanzen experimentell näher zu untersuchen. Bei den diesbezüglichen Experimenten stellte es sich heraus, daß der primäre Toluolextrakt der Schilddrüse eine geringe Verzögerung der Metamorphose hervorruft. Außerdem wurde das Wachstum durch den Extrakt etwas gehemmt, ohne daß jedoch das Äußere der Larven bzw. der metamorphosierenden Tiere eine wesentliche Beeinflussung erfahren hätte. Auch die Entwicklung der Eingeweide entsprach, soweit makroskopisch feststellbar war, den normalen Verhältnissen.

Ganz deutliche Verzögerung der Extremitätenentwicklung und schließlich auch der Metamorphose selbst, verursachten dagegen die bei Zimmertemperatur, bzw. durch Kochen gewonnenen primären Acetonextrakte. Dementsprechend blieb in diesen Versuchsgruppen auch der larvale Charakter der Tiere, sowohl was äußere Form wie Entwicklung der Eingeweide betrifft, lange erhalten. Das Wachstum wurde durch die genannten Extrakte günstig beeinflußt, wenn auch der Unterschied gegenüber den Kontrolltieren nicht sehr groß war. Jedenfalls wurde es nicht gehemmt. Demnach war die Wirkung der genannten drei Extrakte jener des frischen Organes entgegengesetzt.

Ganz andere Ergebnisse wurden mit dem sekundären, nach der Toluolextraktion gewonnenen 96 proz. Alkoholextrakt erzielt. Zunächst bekamen die mit ihm gefütterten Tiere ziemlich frühzeitig an Stelle der diffusen larvalen Pigmentierung das streifige Hautkleid metamorphosierender Tiere. Ferner wurde der Schädel breit und froschähnlich, die Umrißkontur des Rumpfes geigenförmig. Zudem blieb das Körperwachstum der Tiere hinter jenem der Kontrollarven merklich zurück, während, besonders anfangs, die Entwicklung der Extremitätenanlagen beschleunigt war.

Die durch den Alkoholextrakt hervorgerufenen Erscheinungen zeigen demnach große Ähnlichkeit mit den bekannten Symptomen der Schilddrüsenfütterung. Hier wie dort tritt als besonderes Merkmal eine Beschleunigung der Entwicklung bei gleichzeitiger Hemmung des Wachs-



tums hervor. Indessen bestehen bei genauerem Zusehen doch beträchtliche Unterschiede. So treten die für Thyreoideafütterung typischen Merkmale bei den Alkoholextrakttieren trotz ausgiebiger Fütterung bedeutend langsamer auf. Es kommt wohl zu einer Hemmung des Wachstums, nicht aber zu einer völligen Unterdrückung desselben, oder gar zu jenem rapiden Abbau von Körpermaterial, von dem die Verabreichung von frischer oder getrockneter Schilddrüse oder von wässerigen Extrakten derselben gefolgt ist, auch wenn nur geringe Mengen der letztgenannten Substanzen gegeben werden. Dementsprechend fehlt bei ihnen auch die dort beobachtete, starke Schwanzreduktion: die Flossensäume werden zwar verschmälert, an der Schwanzspitze erfolgt jedoch keine wesentliche Einschmelzung. Die Extremitätenentwicklung ist anfänglich beschleunigt, das Wachstum der Beine bleibt aber schließlich hinter jenem der Kontrolltiere zurück; zudem bilden sich eigentümliche Kontraktionstellungen an den Füßen. Die bei Thyreoideafütterung häufig zu beobachtende Stummelbildung tritt in keinem einzigen Fall ein. Sehr auffallend ist, daß von allen Tieren der Gruppe, trotz der äußerlich froschähnlichen Formen und trotz der langen Versuchsdauer nur ein einziges die Metamorphose beendet. Des weiteren bleiben die Freßwerkzeuge in ihrer larvalen Ausbildung lange erhalten: sogar bei den mehrere Monate nach Beginn der Fütterung fixierten Tieren konnte man ziemlich breite Lippen mit Epithelleisten und Papillen vorfinden. Auch das Darmrohr besitzt bei diesen Tieren larvalen Charakter; es ist noch zu einer ziemlich umfangreichen, gedehnten Spirale aufgewunden, deren Länge zwar nicht mehr ganz die eines normalen, vollentwickelten Larvaldarmes erreicht, ihr aber doch nahe kommt. Damit hängt wohl auch zusammen, daß bei keinem der Alkoholtiere die bei früh beginnender Thyreoideafütterung so häufig zu beobachtende Einziehung des Abdomens eingetreten ist. Die Leber bleibt dauernd kleiner als bei den Kontrolltieren und weist schon ziemlich frühzeitig Pigmentierungen auf. Ebenso machen sich beim Pankreas Rückbildungsanzeichen bemerkbar, ohne daß diese jedoch, ebensowenig wie bei der Leber, die Stärke der bei Thyreoideafütterung festzustellenden Abbauprozesse erreichen.

Die Toluol- und besonders die Acetonextrakte der Schilddrüse wirken also entwicklungshemmend, während das Wachstum durch sie nicht wesentlich beeinflußt wird; der sekundäre (96 proz.) Alkoholextrakt der Thyreoidea ruft dagegen eine beschränkte Entwicklungsbeschleunigung und Wachstumshemmung hervor, erinnert hiermit an einige der bei der Thyreoideafütterung eintretenden Symptome. Bei einer Gegenüberstellung der Intensität der Wirkung des Alkoholextraktes und der extrahierten Substanz erkennt man aber deutlich, daß die des Extraktes



ganz erheblich schwächer ist. Wiesen doch die mit der extrahierten Drüsensubstanz gefütterten Kaulquappen bereits die exzessivsten Thyreoideaerscheinungen auf zu einer Zeit, zu der die mit Alkoholextrakt behandelten Larven erst minimale Beeinflussung verrieten. Ja die rapide Wirkung der entfetteten Trockensubstanz läßt sogar daran denken, daß gerade infolge der durch die Extraktion erfolgten Entfernung entwicklungshemmender Stoffe die Wirksamkeit der Trockensubstanz noch gesteigert wurde.

Jedenfalls zeigte es sich, daß die Alkoholextraktion der Schilddrüse den auf die Entwicklung und das Wachstum der Kaulquappen wirkenden Körper nur unvollständig entzieht.

Die Frage, welche Bestandteile der Toluol- bzw. Acetonextrakte, die natürlich noch ein Gemenge der verschiedensten Körper darstellen, die geschilderten Wirkungen hervorrufen, läßt sich zur Zeit noch nicht beantworten. Auch die in der allgemeinen Schilddrüsenliteratur vorliegenden Angaben sind dazu noch unzureichend. Hier haben also neue Untersuchungen einzusetzen, bei denen die einzelnen Extrakte fraktioniert und die gewonnenen Komponenten einer erneuten biologischen Prüfung unterworfen werden müssen. Auf Grund der vorliegenden Versuche läßt sich nur so viel sagen, daß die bei Verfütterung der Schilddrüsen-Acetonextrakte beobachtete Entwicklungshemmung sicher durch keinen Eiweißkörper verursacht wurde. Ob es sich aber um einen Fettkörper, einen höheren Alkohol oder ein Phosphatid handelt, muß erst durch weitere Untersuchungen festgestellt werden. Jedenfalls könnte jeder dieser Stoffe in den betreffenden Extrakten vorhanden sein. Die durch verschiedene Extrakte veranlaßte Wachstumshemmung steht möglicherweise mit ihrem Gehalt an Cholin in Zusammenhang, dessen Vorkommen in der Schilddrüse festgestellt ist (v. Fürth und Schwarz, Lohmann 1911, Hammarsten).

Weiterhin wäre aber auch noch zu prüfen, ob die entwicklungshemmende Substanz für die betreffende Drüse spezifisch ist, oder ob sich ähnliche Wirkungen auch mit analogen Extrakten anderer Organe, wie z. B. der Leber oder des Muskels, erzielen lassen. Auffallend ist jedenfalls, daß auch Acetonextrakte der Thymus wie später noch gezeigt werden soll, die Entwicklung der Larven verzögern, wenn auch die durch sie hervorgerufenen Erscheinungen nicht völlig übereinstimmen. Da nun der überwiegende Teil der Acetonextrakte aus Fetten und Fettsäuren besteht, so könnte man vermuten, daß hauptsächlich diesen Substanzen die erwähnte Wirkung zuzuschreiben ist. Im Zusammenhang damit sei insbesondere an die Untersuchungen von Haffner und Nagamachi (1914) erinnert, die nachwiesen, daß die physiologische Wirksamkeit, welche von ätherischen Fraktionen wässeriger Schilddrüsen- und Ovarialextrakte auf Blutdruck und auf glatte Muskulatur von

Katzen und Kaninchen ausgeübt wird, ausschließlich auf ihrem Gehalt an Fettsäuren, bzw. deren Seife beruht.

Da also nach diesen Versuchen die auf Froschlarven wirkende, entwicklungsfördernde Substanz der Schilddrüse weder durch Aceton noch durch Toluol oder Äther entzogen wird und da ferner auch durch Extraktion mit 95 proz. Alkohol nur geringe Mengen von ungleichwertiger Beschaffenheit gewonnen werden, so ist anzunehmen, daß der im obigen Sinne wirkende Bestandteil der Thyreoidea sicher nicht der Gruppe der Fette angehört. Auch Phosphatide kommen sehr wahrscheinlich nicht in Betracht. Im übrigen wird auf das mit Alkoholextrakten erhaltene Versuchsergebnis noch später zurückzukommen sein.

Bis vor kurzem galt es nun ziemlich allgemein als überaus wahrscheinlich, wenn nicht als erwiesen, daß das wirksame Sekret der Schilddrüse von eiweißartiger Beschaffenheit sei. Gerade in jüngster Zeit wurden aber die dahin zielenden Schlüsse wieder völlig in Frage gestellt, so daß eine neuerliche Überprüfung des Problems notwendig erscheint. Mit vollem Recht kann man hier die Worte v. Fürths anführen: „Während man bei der Beschäftigung mit der Nebenniere ... wenigstens den Trost behält, ein außerordentlich wirksames Produkt der inneren Sekretion gefaßt, analysiert und chemisch aufgeklärt zu haben, bleibt uns ein ähnlicher Trost in bezug auf die Schilddrüse verwehrt."

Wohl keine Arbeit auf dem Gebiete der Schilddrüsenchemie hat so nachhaltigen Einfluß auf die Arbeitsrichtung während zweier Jahrzehnte ausgeübt, wie Baumanns Entdeckung des Jodreichtums der Schilddrüse, deren Bedeutung noch dadurch verstärkt wurde, daß ihm kurz darauf die Isolierung einer Substanz gelang, die er als Thyrojodin, später als Jodothyrin bezeichnete und zum wirksamen Prinzip der Drüse proklamierte. Wenn es nun auch nach den neueren Untersuchungen als sicher gelten kann, daß das Jodothyrin in der von Baumann dargestellten Form in vivo in der Drüse nicht enthalten ist — nach v. Fürth und Schwarz handelt es sich vielmehr um ein durch Säurewirkung aus dem Jodeiweiß der Schilddrüse entstandenes melanoidinartiges Kondensationsprodukt — so ist es doch zu weit gegangen, ihm jegliche Wirkung abzusprechen oder, wie Oswald (1916), die mit Jodothyrin gewonnenen experimentellen Ergebnisse völlig zu verwerfen, um so mehr als Roos nicht nur durch Säurehydrolyse, sondern auch bei künstlicher Verdauung von Schilddrüsengewebe mit Magensaft Stoffe von jodothyrinartigem Charakter gewinnen konnte. Ähnliche Produkte werden sich aber zweifellos auch dann bilden, wenn Schilddrüseneiweiß, wie es bei Fütterungsversuchen sicher der Fall ist, durch die natürliche Verdauung im Darme der Versuchstiere aufgespalten wird. Der gün-



stige Einfluß, den Schilddrüsenfütterungen bei der Bekämpfung der durch Hypofunktion der erkrankten Schilddrüse bedingten Ausfallerscheinungen ausüben, ist demnach auf die Wirkung dieser Spaltprodukte zurückzuführen. Man kann daher den Untersuchungen mit jodothyrinartigen Stoffen und Jodothyrin selbst durchaus nicht jegliche Bedeutung absprechen, zumal man dies sonst auch bei den Fütterungsversuchen mit dem Jodthyreoglobulin Oswalds tun müßte; denn nach all dem, was man über das Verhalten von Eiweißstoffen im Magendarmkanal weiß, ist es sehr unwahrscheinlich, daß ein so leicht veränderlicher Stoff wie das Jodthyreoglobulin bei der Aufnahme durch den Darm keine Aufspaltung erfahren, sondern unverändert resorbiert werden sollte. Die mit Jodothyrin gewonnenen Ergebnisse sagen allerdings — in diesem Punkt ist Oswald recht zu geben — über die Wirkung der in vivo vorhandenen Schilddrüsensekrete nichts oder nur wenig aus, aber das gleiche gilt dann auch bei allen anderen aus der Schilddrüse gewonnenen Stoffen, wenn sie dem Körper nicht unmittelbar durch die Blutbahn, sondern erst auf dem Umwege durch die Verdauung einverleibt werden.

Den zahlreichen mit Jodothyrin unternommenen Untersuchungen (Pick und Pineles [1909], Baruch [1912], Barbéra [1900], Roos [1896, 1902], v. Fürth und Schwarz [1908] u. a.). ist zu entnehmen, daß dem Jodothyrin gewisse Eigenschaften des Jodthyreoglobulins fehlen. Die Unstimmigkeit der verschiedenen Versuchsresultate beruht aber auch zum Teil darauf, daß sie an verschiedenen Tierarten durchgeführt sind und die einzelnen Arten sehr abweichend reagieren; ferner ist es bei der geringen chemischen Charakterisierung des Präparates sehr leicht möglich, daß den einzelnen Forschern verschiedenwertige Präparate zur Verfügung standen. Ein weiterer Umstand des Widerspruches aber ist wohl darin begründet, daß die Ansichten darüber, welche Versuchserscheinungen als physiologisch und spezifisch für die Schilddrüse anzusehen sind, von einer Einheitlichkeit noch weit entfernt sind.

Bei dieser Sachlage war es von Interesse, den Einfluß des Jodothyrins auch im Kaulquappenversuch zu prüfen. Bereits in zwei vorausgehenden Arbeiten konnte ich nachweisen, daß sich mit Jodothyrin schon in ganz geringen Dosen Wirkungen erzielen lassen, die den für Thyreoidefütterung charakteristischen Symptomen außerordentlich ähnlich sind. Diese Untersuchungen wurden in der vorliegenden Arbeit eingehender fortgesetzt. Dabei zeigte es sich, daß die Wirkung von Jodthyreoglobulin durch die gleiche Menge von Jodothyrin in mancher Hinsicht nicht nur erreicht, sondern sogar übertroffen wird; das Jodothyrin erweist sich also im Kaulquappenversuch als außerordentlich wirksam. Es ruft außer Entwicklungsbeschleunigung



besonders Wachstumsstillstand hervor, der sehr bald in einen ganz enormen Zerfall von Körpersubstanz übergeht und schließlich zu völliger Inanition führt. Im übrigen bestehen aber zwischen den durch Jodothyrin und frische Thyreoidea zu erzielenden Fütterungsergebnissen manche Unterschiede, auf die zum Teil schon oben bei der Schilderung der morphologischen Thyreoidea-wirkung hingewiesen wurde. Ähnlich wie bei der Schilddrüsenfütterung ist auch bei Jodothyrinverabreichung neben der Dosierung Entwicklungsstadium, Alter und Spezies der Tiere für Variationen im Versuchsergebnis von Belang. Die zu extremen Erscheinungen nötigen Dosen sind sehr gering. Schon 0,0001 g bis 0,00001 g genügen, um neben Entwicklungsbeschleunigung starken Substanzabbau hervorzurufen. Doch läßt sich die Wirkung des Jodothyrins durch sehr starke Verdünnung seiner Lösung so abschwächen, daß die Symptome gemildert werden. Dadurch entstehen dann bei leicht beschleunigter Entwicklung kleine Fröschchen, deren Wachstum nur geringe Hemmung zeigt, und deren Äußeres jenem normal entwickelter Tiere gleicht.

In neuerer Zeit wurde das Jodothyrin durch einen Eiweißkörper, das Jodthyreoglobulin, stark in den Schatten gestellt. Oswald, der sich in seinen zahlreichen Arbeiten (1899—1916) mit der Isolierung des wirksamen Bestandteiles der Schilddrüse befaßte, gewann diesen Körper durch Halbsättigung eines wässerigen Schilddrüsenextraktes mit Ammonsulfat. Auch Notkin (1895) beschrieb einen ähnlichen Proteinkörper der Thyreoidea, den er Thyreoproteid nannte, als das spezifisch wirkende Prinzip der Drüse. Chemisch handelt es sich in beiden Fällen um einen jodhaltigen Eiweißkörper mit den Eigenschaften der Globuline. Außerdem unterscheidet Oswald auch noch ein jodfreies Thyreoglobulin. Da nun Oswald erst kürzlich wieder in einer Monographie, in welcher er einen zusammenfassenden Überblick über den gegenwärtigen Stand der Physiologie und Pathologie der Schilddrüse gibt, feststellt, daß von allen Schilddrüsenpräparaten allein das Jodthyreoglobulin alle physiologischen Eigenschaften besitzt, die wir bisher von der Schilddrüse kennen, erschien es von Wert, dasselbe auch im Kaulquappenversuch bezüglich seiner Wirkung auf Wachstum und Entwicklung zu prüfen. Dabei ergab sich, daß das Jodthyreoglobulin bereits in ganz geringen Dosen und schon nach kurzer Zeit die charakteristischen Merkmale der Thyreoideafütterung hervorruft. Die durch Verabreichung von Jodthyreoglobulin zu erzielende Wirkung stimmt weitgehender, als es beim Jodothyrin der Fall ist, mit den bei Verfütterung von frischer Schilddrüse zu beobachtenden Symptomen überein. Die Intensität der Wirkung kommt jener der Merckschen Tabletten gleich, welche nach meinen früheren vergleichenden Untersuchungen zu den besten der käuflichen Schild-

drüsenpräparate zählen. Die Versuche wurden teils mit dem im Handel erhältlichen Präparat ausgeführt, das den Namen Thyrakrin trägt (beziehbar von Hausmann, A.-G. St. Gallen), teils mit einem selbst hergestellten Jodthyreoglobulin, das nach den Angaben Oswalds aus wässerigen Extrakten frischer Pferdeschilddrüsen gefällt wurde. Es konnte aber auch ohne Beeinträchtigung seiner Eigenschaften aus entfetteter Drüse gewonnen werden, wenn die Entfettung mit Toluol und absolutem Alkohol zur Vermeidung einer Erwärmung der Drüsensubstanz im Wiechowskischen Extraktionsapparat vorgenommen wurde. In diesem Falle tritt auch bei mehrtägiger Alkoholextraktion keine Denaturierung des Thyreoglobulins ein. Sehr rasch erfolgt dieselbe dagegen bei Extraktion mit dem von Kumagowa-Suto beschriebenen Apparat. In den aus letzterem Drüsenmaterial hergestellten wässerigen Extrakten entsteht bei Halbsättigung mit Ammonsulfat nur geringer flockiger Niederschlag. Ähnlich wie bei Verwendung von frischem Schilddrüsensaft oder von Jodothyrin ändert sich auch beim Jodthyreoglobulin das Aussehen der Versuchstiere je nach der Höhe der zur Einwirkung gelangenden Dosen. So rufen, um einige konkrete Beispiele anzuführen, bereits $2 \times 0{,}1$ g sehr starke Entwicklungsbeschleunigung, Wachstumshemmung und Körperschwund hervor. Die Extremitäten sind bei diesen Tieren klein und zart, im übrigen aber ganz gut differenziert (vgl. Abb. 60). Bei Anwendung von $5 \times 0{,}000\,001$ g bilden sich dagegen bei mäßiger Beschleunigung der Entwicklung äußerlich völlig normale Fröschchen aus, welche aber noch deutliche Wachstumshemmung zeigen (vgl. Abb. 66).

Außer dem Jodthyreoglobulin gewann Oswald noch einen zweiten Eiweißkörper, ein phosphorhaltiges, jodfreies Nucleoproteid, das er durch Ganzsättigung des bereits fraktionierten wässerigen Thyreoideaextraktes mit Ammonsulfat gewann. Das Nucleoproteid ist nach Oswald physiologisch unwirksam. Auch Tschikste (1911) konnte keine besonderen spezifischen Wirkungen feststellen, schreibt ihm aber die Eigenschaft zu, im Gegensatz zum Jodthyreoglobulin den Aufbau der lebenden Substanz im Organismus fördernd zu beeinflussen. Hagen (1915) vermutet unter Hinweis auf die Untersuchungen von Juschtschenko (1911, 1913), daß die im Nucleoproteid der Thyreoidea enthaltenen phosphorhaltigen Substanzen gewisse dissimilationshemmende Wirkungen ausüben.

Bei der Prüfung des Einflusses des Nucleo proteides auf Wachstum und Entwicklung der Kaulquappen stellten sich in meinen Versuchen zwischen dem Jodthyreoglobulin und dem Nucleoproteid tiefgehende Unterschiede heraus. Zwar verursacht auch das Nucleoproteid, selbst in gut gereinigten Präparaten, eine mäßige Beschleunigung der Entwicklung. Dieselbe ist jedoch gleichzeitig mit einem gesteigerten Wachs-



tum verknüpft, das sogar dasjenige der Kontrolltiere übertrifft, während das Thyreoglobulin nicht nur Wachstumsstillstand, sondern schließlich sogar starken Körperabbau zur Folge hat. Die bei Thyreoglobulinfütterung häufig zu beobachtenden Mißbildungen fehlen infolgedessen bei den Nucleoproteidversuchen vollständig; die Tiere besitzen mit Ausnahme von den etwas kürzeren Extremitäten völlig normales Aussehen.

Da nun das Nucleoproteid der Thyreoidea im Gegensatz zum Thyreoglobulin, an das nach Oswald das Jod der Schilddrüse ausschließlich gebunden ist, jodfrei ist, so lag es nahe, den Einfluß des Jodgehaltes auch im Kaulquappenversuch einer näheren Prüfung zu unterziehen. Schon in einer früheren Arbeit konnte ich zeigen, daß sich bei Kaulquappen durch Verabreichung von Jod in anorganischer Form Wachstum und Entwicklung nicht in der für Schilddrüse charakteristischen Art und Weise beeinflußen läßt. Dies steht in Übereinstimmung mit den Resultaten jener Versuche, in welchen von verschiedenen Autoren die Wirkung anorganischer Jodverbindungen auf Blutdruck, Stoffwechsel usw. bei verschiedenen Säugetieren geprüft wurde, wobei sich weitgehende Unterschiede gegenüber dem wirksamen Stoffe der Schilddrüse ergaben.

Fraglich erschien es aber, ob sich nicht durch künstlich jodierte Eiweißkörper die bekannte Wachstums- und Entwicklungsbeeinflussung erzeugen ließe. Die daraufhin mit jodiertem Serumalbumin ausgeführten Versuche hatten kein völlig einheitliches Resultat. In einigen Versuchen ließ sich aber durch Verfütterung von jodiertem Serumalbumin in der Tat eine gewisse Beschleunigung der Entwicklung erzielen; die betreffenden Tiere blieben außerdem auch im Wachstum zurück, so daß schließlich Zwergfröschchen entstanden. Die Tiere waren im übrigen auffallend dunkel pigmentiert. Die Extremitäten waren abnorm dünn und zart. Indessen steht die Wirkung des jodierten Eiweißkörpers in ihrer Stärke so erheblich hinter jener des Jodthyreoglobulins zurück, daß von einer Übereinstimmung nicht die Rede sein kann[1]). In keinem einzigen Falle, auch nicht durch ausgiebigste Fütterung, konnten die schon durch mäßige Schilddrüsenfütterung so leicht zu erzeugenden Mißbildungen hervorgerufen werden. Auch darf nicht verschwiegen werden, daß in einer Reihe von Versuchen jegliche besondere Wirkung ausblieb..

Aber selbst für den Fall, daß das künstlich hergestellte Jodeiweiß

[1]) Versuche mit Dijodthyrosin sind zur Zeit noch nicht abgeschlossen. Sie sind aber besonders deshalb von Interesse, weil sich das Jod im künstlich jodierten Eiweiß nach den Oswaldschen Untersuchungen (1911) hauptsächlich an das Tyrosin lagert, und unter Umständen in der Schilddrüse ähnliche Verhältnisse bestehen.



eine Entwicklungsbeschleunigung hervorruft, ist damit noch nicht bewiesen, daß die Wirkung desselben mit der Thyreoideawirkung übereinstimmt und das organisch gebundene Jod als Ursache anzusehen ist. Aus der Klinik ist nämlich bekannt, „daß Jodzufuhr unter Umständen anregend auf die Schildddrüsensekretion wirkt. Denn es können dadurch ganz dieselben Erscheinungen gesteigerter Schilddrüsenfunktion ausgelöst werden wie durch Schilddrüsensubstanz" (Wagner v. Jauregg). Die Fütterung mit jodiertem Eiweiß könnte demnach zunächst eine vermehrte Sekretion der Schilddrüsen der betreffenden Kaulquappen zur Folge haben, die dadurch erzeugten Sekrete aber sekundär eine Beschleunigung der Entwicklung und eine Steigerung des Stoffwechsels.

Der Beweis für diese Theorie läßt sich wahrscheinlich mikroskopisch erbringen, und zwar auf folgendem Wege. In einer früheren Arbeit habe ich mitgeteilt, daß man bei frühzeitig beeinflußten Jodothyrinkaulquappen (auch nach Thyreoideaverabreichung) nur sehr kleine, atrophische Schilddrüsen antrifft. Bei diesen Tieren findet also schließlich das Gegenteil einer gesteigerten Sekretion statt. Wenn nun, wie oben angenommen wurde, die Fütterung mit jodiertem Eiweiß tatsächlich primär eine vermehrte Schilddrüsensekretion zur Folge hat, so muß man hier, im Gegensatz zum Befunde bei echten Thyreoidealarven, gut entwickelte Schilddrüsen vorfinden.

Wichtig wäre auch die Beantwortung der Frage, ob die bei Kaulquappen zu beobachtenden, spezifischen Thyreoideawirkungen überhaupt an den Jodgehalt gebunden sind.

Vielleicht wird man hier zwischen zwei bei Schilddrüsenfütterung auftretenden Erscheinungen unterscheiden müssen, der Entwicklungsbeschleunigung einerseits und der Wachstumshemmung, bzw. dem Körpersubstanzabbau andererseits, zwischen zwei Symptomen also, die bei Thyreoideafütterung zwar meistens miteinander verknüpft sind, aber, wie mir verschiedene Versuche bewiesen, durchaus nicht unbedingt miteinander verbunden zu sein brauchen. Wie sich nämlich durch das jodfreie Nucleoproteid der Thyreoidea eine Entwicklungsbeschleunigung bei gleichzeitiger Wachstumsförderung erzielen ließ, konnte durch eiweißfreie Extrakte der Schilddrüse eine Wachstumshemmung bei fehlender Entwicklungsbeschleunigung, ja sogar bei Entwicklungshemmung hervorgerufen werden. Der nach gewöhnlicher Schilddrüsenfütterung eintretende exzessive Körpersubstanzabbau scheint an den Jodgehalt des betreffenden Präparates gebunden zu sein. Er nimmt mit dem steigenden Jodreichtum zu. Denn während bei jodreichen Präparaten, wie dem Jodthyreoglobulin und noch mehr dem Jodothyrin der Abbau von körpereigenem Material außerordentlich hohe Grade erreicht, ist er andererseits bei



einem so jodarmen Präparate, wie dem Thyreoglandol nur äußerst gering.

Von nicht geringerem Interesse ist das Problem, ob die entwicklungsbeschleunigende Wirkung der Thyreoideafütterung mit dem Eiweißgehalt der betreffenden Substanz in ursächlichem Zusammenhang steht. Denn wenn auch auf Grund der ausgeführten Versuche die hohe Wirksamkeit des Jodthyreoglobulins auf Entwicklung und Wachstum vollkommen feststeht, so ist damit noch nicht erwiesen, daß dasselbe mit dem eigentlichen Sekrete der Thyreoidea identisch ist. Es ist vielmehr immer noch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß der vital wirksame Faktor erst im Laufe der bei der Gewinnung des Jodthyreoglobulins erfolgenden Fällung an das Eiweißmolekül gebunden wird. Die genannte Fragestellung erscheint um so wichtiger, als dann, wenn eiweißfreie Präparate die gleiche Wirksamkeit aufwiesen, eine Konstitutionsermittlung und damit eine Synthese mehr in den Bereich der Möglichkeiten gerückt wäre, wie wenn der Eiweißkörper einen integrierenden Bestandteil darstellte. Auch von therapeutischen Gesichtspunkten aus wäre einer eiweißfreien Verbindung hohe Bedeutung beizumessen.

Eine Möglichkeit zur Lösung der Frage schien darin gegeben, durch Dialyse die krystalloiden Substanzen der Organextrakte von den kolloiden Eiweißkörpern zu scheiden. Schon bald nach Beginn der ersten Probeversuche (Frühjahr 1914) zeigte es sich, daß hier die Art der als Dialysator dienenden Membran für die Wirkung des Dialysates von großer Bedeutung ist. In den vorliegenden Experimenten kamen daher Dialysatoren aus Schafblinddarm (sog. Fischblasenkondom), Schweinsblase, Pergament und Kollodium zur Anwendung. Außerdem wurden auch noch Modifikationen in der Vorbehandlung der zu dialysierenden Extrakte getroffen: zum Teil wurden wässerige Extrakte aus frischer, zum Teil solche aus getrockneter und entfetteter Drüsensubstanz bereitet, zum Teil mit destilliertem Wasser, zum Teil mit 0,8 proz. Kochsalzlösung.

Da die zahlreichen mit den verschiedenen Dialysaten unternommenen Versuche zu teilweise widersprechenden Resultaten führten, so sei zunächst versucht, die Ergebnisse in gruppenweiser Anordnung zusammenzustellen.

Dialysate, welche mit Hilfe von Kollodiumhüllen aus wässerigen Extrakten gewonnen waren, riefen in einer Reihe von Versuchen, zumal wenn nur geringe Mengen zur Verwendung kamen (z. B. Dialysat aus 2—3 Drüsen) weder Entwicklungsbeschleunigung, noch Wachstumshemmung hervor. Die Wirkung wich demnach von den charakteristischen Erscheinungen, welche bei Verwendung von frischen Drüsen oder Jodthyreoglobulin erzielt wurden, erheblich ab. Die überwiegende Zahl



der betreffenden Versuchstiere, die äußerlich hinsichtlich Größe und Differenzierung normalen Kaulquappen glichen, vollendeten ihre Metamorphose gleichzeitig mit den Kontrolltieren.

Diesen Versuchen steht eine Gruppe anderer gegenüber, bei welchen Kollodiummembrandialysate zunächst eine geringfügige Beschleunigung der Extremitätenentwicklung hervorriefen. Nach Aussetzen der Dialysateinwirkung kam es jedoch zu einer Verzögerung und Hemmung der Entwicklung, die in einigen Fällen so stark war, daß die Tiere noch Monate nach der Metamorphose des letzten Kontrolltieres nicht über den anfänglich in beschleunigtem Zeitmaß erreichten Entwicklungsstand hinauskamen. Dabei unterschieden sie sich durch ihre zwar in Oberschenkel, Unterschenkel und Fuß gegliederten, aber zwerghaft klein gebliebenen Hinterbeine sowie durch die Reduktion des zwischen rechtem und linkem Bein gelegenen, die Kloake bergenden Schwanzflossenteiles deutlich von gewöhnlichen neotenischen Larven. Die Extremitäten*differenzierung* war in diesen Fällen also anfangs beschleunigt, das *Extremitätenwachstum* dagegen dauernd gehemmt, während sich die anfängliche Hemmung des *Körperwachstums* allmählich ausglich. Das Darmrohr war bei solchen Larven Monate nach Versuchsbeginn noch spiralig aufgerollt, seine infolge anfänglicher Hemmung oder vielleicht auch Rückbildung geringere Länge durch stärkere Dehnung ausgeglichen. Die Leber war ziemlich klein, während das Pankreas volle larvale Größe besaß.

Das Resultat dieser Versuche erinnert an das Ergebnis, das erzielt wird, wenn junge Larven ein- oder höchstens zweimal mäßig mit Schilddrüse gefüttert werden. Auch hier trifft man dann nach anfänglicher Entwicklungsbeschleunigung die beschriebenen Zwergformen, sowie die lange Verzögerung und Unterdrückung der Metamorphose[1]). Diese Über-

[1]) Diese Erscheinung ist wohl folgendermaßen zu erklären: Werden Kaulquappen *reichlich* mit Thyreoidea gefüttert, so erfolgt eine Überschwemmung des Körpers mit Schilddrüsenstoffen, welche entweder bei jungen Stadien die Ausbildung der Schilddrüsenanlage hemmen (Fehlen des Funktionsreizes) oder bei älteren Tieren zur Degeneration bringen. Wie man sich auch die Ursache nun vorstellen mag, auf jeden Fall trifft man bei typischer Thyreoideafütterung kleine, ihrer ganzen Struktur nach mehr oder minder sekretionsunfähige Schilddrüsen an. Hat nun das Tier größere Mengen der verfütterten Thyreoidea in sich aufgenommen, so verdeckt die Wirkung dieser angesammelten und allmählich zum Verbrauch kommenden Substanz die Dysfunktion der tiereigenen Drüse und es kommt trotz des Funktionsausfalles zu einer Beschleunigung der Entwicklung. Wenn das Tier aber nur geringe Mengen von Thyreoideasubstanz in sich aufgenommen hat, welche zwar hinreichend waren, die tiereigene Drüse in ihrer Entwicklung zu stören, aber nicht groß genug, um bis zur Vollendung der Metamorphose vorzuhalten, so macht sich schließlich nach Verbrauch des gefressenen Schilddrüsenstoffes, wenn kein neuer mehr verabreicht wird, der Funktionsausfall der tiereigenen Schilddrüse geltend und die weitere Entwick-



einstimmung deutet sehr darauf hin, daß die zu den betreffenden Versuchen benützten Dialysate nicht vollkommen einwandfrei waren. Und in der Tat erstreckte sich bei den in den fraglichen Versuchen benützten Dialysaten der Vorgang der Dialyse häufig auf längere Zeit (5—14 Tage); dieser Umstand macht es aber sehr wahrscheinlich, daß dabei infolge autolytischer Vorgänge durch Spaltung des Jodthyreoglobulins dialysierende, aber vital nicht vorhandene Stoffe gebildet worden waren (Albumosen und Peptone). Dies dürfte besonders dann der Fall gewesen sein, wenn dabei die Toluolüberschichtung des Dialysenschlauchinhaltes unterblieben war. In einigen Fällen konnte auch tatsächlich an der anfangs nicht beachteten Trübung des dialysierenden Extraktes das Eintreten derartiger Veränderungen festgestellt werden.

Am wichtigsten aber ist jene Gruppe von Versuchen, in denen Kaulquappen mit reichlichen Mengen getrockneter Kollodiumdialysate gefüttert wurden. Dabei ließ sich eine, allerdings nur geringe Beschleunigung der Entwicklung feststellen: Die Tiere begannen um ein bis drei Tage früher zu metamorphosieren als die normalen Kontrolllarven und hatten dann dementsprechend den Prozeß auch etwas früher beendet. Äußerlich unterschieden sie sich in keiner Weise von normal metamorphosierten Tieren. Nur nach sehr starker Fütterung lag das Durchschnittsmaß in geringer, kaum nennenswerter Weise etwas unter dem Maße der Vergleichstiere.

Dialysate, bei denen Schweinsblase oder Pergament als Membran benützt wurde, verursachten zwar nur sehr mäßige, aber doch deutliche Entwicklungsbeschleunigung. Dabei erfuhr die äußere Form der Tiere keine von der Norm abweichende Beeinflussung. Auch Wachstumshemmung blieb während der Larvalzeit häufig aus; ja bei einem Fütterungsversuch, bei welchem die ganze aus 15 Drüsen gewonnene Dialysatmenge verbraucht wurde, ging das Durchschnittsmaß der betreffenden Larven sogar über jenes der Kontrolltiere hinaus. Erst während der Verwandlungsperiode war hier die auch normalerweise zu dieser Zeit sich abspielende Körperreduktion um geringes gesteigert.

Ausgeprägter als bei all den genannten Dialysaten war die Entwicklungsbeschleunigung bei jenen, welche unter Verwendung von Schafblinddärmen (sog. Fischblasenkondoms) hergestellt worden waren. Hierbei trat öfters auch eine deutliche Hemmung des Wachstums hervor.

Der Unterschied der Wirkung der einzelnen Dialysate geht auch

lung des Tieres bleibt auf dem erreichten Punkte stehen. Bei Fütterung mit ganz geringen Dosen dagegen, die auf die Entwicklung der tiereigenen Drüsen keine schädlichen Wirkungen entfalten, findet man diese, nach einiger Zeit eintretende Entwicklungshemmung und Verzögerung bzw. sogar Unterdrückung der Metamorphose nicht.



aus einem anderen Versuch hervor, bei dem zuerst ein Blinddarmdialysat, später dagegen Kollodiumsackdialysate verwendet wurden. Hier trat anfänglich eine deutliche Beschleunigung der Extremitätenentwicklung ein. Außerdem gingen die Hornhäkchen auf den Lippen verloren, der Schädel bekam froschähnliche Konfiguration, Leber und Pankreas zeigten Reduktionserscheinungen; das Darmrohr verkürzte sich, der Leib verschmälerte sich; das allgemeine Körperwachstum erfuhr eine beträchtliche Hemmung. Nach einiger Zeit schlug jedoch diese Entwicklungsbeschleunigung in das Gegenteil um. Lippen, Papillen und Hornkiefer blieben erhalten; die Verkürzung des Darmrohres wurde durch Dehnung der Wandung wieder ausgeglichen, die Reduktionserscheinungen an Leber und Pankreas nahmen nicht weiter zu, die Hinterbeine aber blieben zwerghaft klein und trotz monatelanger Versuchsdauer kam es in keinem einzigen Falle zu einer Metamorphose.

Auffallend ist ferner, daß bei keinem der zahlreichen mit Dialysaten ausgeführten Versuche das bei Schilddrüsenfütterung so häufig eintretende plötzliche gruppenweise Absterben der Tiere beobachtet werden konnte.

In einem weiteren Versuche wurde entfettete Schilddrüsensubstanz, ferner die Trockensubstanz eines aus dem nämlichen Ausgangsmaterial gewonnenen Kollodiumsackdialysates und der 8 Tage lang dialysierte Rückstand in gleichen Gewichtsmengen verfüttert. Das Ergebnis war, daß das Dialysat nur ganz minimale Entwicklungsbeschleunigung hervorrief, während die Wirkung des dialysierten Rückstandes gegenüber jener der nicht dialysierten Drüsensubstanz in keiner Weise abgeschwächt war.

All diese Versuche beweisen, daß die Wirkung der aus frischen, wässerigen Drüsenextrakten gewonnenen Dialysate auch im günstigsten Fall weit hinter jener der Drüsensubstanz selbst zurückbleibt. Da aber trotz allem bei der Mehrzahl der Versuche ein zweifellos positiver, wenn auch geringer entwicklungsbeschleunigender Einfluß festgestellt werden muß, so fragt es sich nun nur, ob die betreffenden Dialysate auch wirklich eiweißfrei waren, ob man also zu dem Schluß berechtigt ist, daß die charakteristischen, durch Fütterung mit frischer Schilddrüse erzeugbaren Veränderungen durch eiweißfreie Substanzen bedingt werden. Der Zweifel ist um so berechtigter, als theoretisch ein völliges Zurückhalten von Kolloiden bei der Dialyse durch tierische Membranen sehr unwahrscheinlich erscheint (vgl. Oswald, Kolloidchemie).

Zur Beantwortung dieser Frage wurden alle Dialysate vor ihrer Verwendung mit den gebräuchlichen Eiweißreaktionen [wie Kochprobe, Fällbarkeit durch Neutral- oder Schwermetallsalze, Fällbarkeit mit Mineralsäuren oder den sog. Alkaloidreagenzien (besonders dem Alménschen Reagens), dann Biuretreaktion, Millonsche Reaktion,



Xanthoproteinprobe, Schwefelbleireaktion u. a. m.] auf ihren Eiweißgehalt geprüft.

Auch hierbei traten zwischen den einzelnen Dialysaten je nach dem Charakter des Dialysators erhebliche Unterschiede wieder zutage; denn während in den unter Benützung von Kollodiummembranen gewonnenen Dialysaten mittels der genannten Proben kein Eiweiß nachgewiesen werden konnte, gaben die durch tierische Membranen dialysierten Extrakte ausnahmslos positive Reaktionen. Allerdings handelte es sich dabei nur um ganz geringe Eiweißspuren; denn gewöhnlich fielen, wenigstens bei Verwendung guter Hüllen, die Proben an den unveränderten oder mäßig eingeengten Dialysaten negativ aus; nach sehr starker Konzentrierung großer Dialysatmengen im Vakuum auf wenige Kubikzentimeter konnten jedoch immer mittels des Alménschen Reagens und, was noch beweisender ist, meist auch durch die Eiweißkochprobe oder durch Ammonsulfat das Vorhandensein von Eiweiß nachgewiesen werden. Am deutlichsten gelang dies bei den Blinddarmdialysaten, während in jenen Fällen, in denen Schweinsblase oder Pergament als Dialysatoren Verwendung fanden, die Eiweißspuren noch geringer waren.

Die Abstufung in der Wirksamkeit der Dialysate steht also in deutlicher Wechselbeziehung zu ihrem Gehalt an Eiweiß, wodurch es als möglich bezeichnet werden muß, daß der spezifische Einfluß der Dialysate auf Entwicklung und Wachstum der Tiere gerade mit diesen Eiweißspuren in Verbindung zu bringen ist. Dafür spricht auch noch ein weiterer Versuch[1]), bei dem ein wässeriger Extrakt aus frischen Schilddrüsen in einer sterilen, lackmusundurchlässigen Schweinsblase nach Toluolüberschichtung zwei Monate lang gegen 1000 ccm steriles destilliertes Wasser unter aseptischen Vorsichtsmaßregeln dialysiert wurde. Von Zeit zu Zeit wurden dem Dialysate Proben entnommen und auf ihre Wirksamkeit biologisch untersucht. Dabei ließ sich eine allmähliche Steigerung der entwicklungsbeschleunigenden Wirkung beobachten, die Hand in Hand ging mit einer Zunahme des Eiweißgehaltes, wobei allerdings auch noch das Auftreten von Albumosen und evtl. auch von Peptonen infolge autolytischer Prozesse zu bedenken wäre. Wurde dagegen das Eiweiß durch Ausfällen mit Gerbsäure aus dem Dialysate entfernt, so verlor der zurückbleibende Extrakt seinen entwicklungsfördernden Einfluß.

Eine kritische Beurteilung der angeführten Versuche ergibt demnach, daß nicht völlig einwandfrei entschieden werden konnte, ob Schilddrüsendialysate, bei denen tierische Membranen, wie Pergament, Schweinsblase oder Blinddarm als Dialysatoren dienten, ihre selbst bei starker Verfütterung nur verhältnismäßig geringe entwicklungsbeschleu-

[1]) Protokoll nicht veröffentlicht.

nigende Wirkung den ihnen auch bei sorgfältiger Dialyse noch anhaftenden Eiweißspuren verdanken oder ob dafür eine eiweißfreie Substanz in Frage kommt.

Wie ist aber dann die Wirkung der Kollodiumdialysate zu erklären? Denn hier war es tatsächlich, auch nach starker Einengung, oft nicht möglich, mittels der üblichen chemischen Reagenzien die Anwesenheit von Eiweiß nachzuweisen. Dabei muß allerdings betont werden, daß gerade die Kollodiumdialysate, wenn sie wirklich einwandfrei hergestellt worden waren, von allen Dialysaten nur den geringsten, entwicklungsfördernden Einfluß ausübten.

Zur Lösung dieses Widerspruches bieten sich mehrere Erklärungsmöglichkeiten. Zunächst könnte man daraus die Schlußfolgerung ziehen, daß die spezifische Wirkung des Thyreoideasekretes nicht an das Vorhandensein von Eiweiß gebunden ist. Wenn nämlich auch im Vorausgehenden zahlreiche Versuche erwiesen haben, daß frische, wässerige, eiweißhaltige Schilddrüsenextrakte ebenso wie das aus ihnen gewonnene Jodthyreoglobulin unvergleichlich viel wirksamer sind, so daß man schließen muß, daß die Hauptmasse des entwicklungsbeschleunigend und wachstumshemmend wirkenden Drüsensekretes in der Drüse selbst an Eiweiß verankert ist, so wäre es trotzdem wohl möglich, daß bei der intravitalen Abgabe des Sekretes in die Blut- oder Lymphbahn eine Abspaltung des an den Eiweißkomplex mehr oder weniger fest gebundenen Stoffes eintritt, bei der sein kolloider Charakter verloren geht. Infolgedessen müßte dann das Sekret bei der Dialyse in das Dialysat übergehen, auch bei Verwendung von Kollodiummembranen. Da es sich hierbei nach den Vorstellungen, die über die Menge der in die Blutbahn übertretenden Blutdrüsensekrete zur Zeit bestehen, bei normaler Drüsenfunktion nur um sehr geringe Sekretmengen handeln kann, so würde sich daraus die schwache Wirkung der Dialysate erklären. Natürlich wäre, falls diese Hypothese zutrifft, die Anwesenheit derartiger Stoffe auch in jenen Dialysaten anzunehmen, bei welchen tierische Membranen als Dialysatoren verwendet wurden, nur daß in diesen Dialysaten eben auch noch Eiweiß vorhanden ist, wodurch bei ihnen eine Trennung zwischen beiden Ursachen erst durch weitere Eingriffe, wie z. B. Enteiweißung, möglich wäre.

Eine zweite Erklärungsmöglichkeit fußt auf der Beobachtung von Roos (1896), daß durch Verdauung von Schilddrüsengewebe Stoffe von jodothyrinartigem (also nicht kolloidem) Charakter gewonnen werden können. Da die Dialyse bei den vorliegenden Versuchen ein bis mehrere Tage dauerte, so könnten sich dabei infolge von autolytischen Vorgängen, die sich bekanntlich auch durch Toluolüberschichtung oder Chloroformzusatz häufig nicht völlig ausschalten lassen, derartige dialysierende Substanzen abgespalten haben. Hier würde es sich also um

postmortal gebildete Stoffe handeln, während nach der ersten Hypothese vital entstehende Sekrete in Frage kämen.

Eine weitere, dritte Erklärungsmöglichkeit wäre die, daß die in den Kollodiumdialysaten vorhandenen Eiweißspuren sich zwar chemisch nicht mehr nachweisen lassen, dagegen noch biologisch wirksam sind. Daß dieser Einwand nicht von vornherein abzulehnen ist, geht aus folgendem hervor.

Bei einer Prüfung an verdünnten Jodthyreoglobulinlösungen ergibt sich nämlich, daß 0,000 01 proz. Lösungen dieses Eiweißkörpers zwar bei Zusatz des Alménschen Reagens noch deutliche Opalescenz und nach längerem Stehen auch geringen flockigen Niederschlag geben, daß jedoch die übrigen allgemein gebräuchlichen Eiweißproben, wie die Kochprobe, die Fällung mit Mineralsäuren oder Neutralsalzen, die Biuretreaktion, die Farbreaktionen auf Tyrosin, Cystein und Tryptophan bei dieser Verdünnung negativ oder bestenfalls sehr unsicher ausfallen. 0,000 001 proz. Jodthyreoglobulinlösungen vollends liegen auch für die Alménsche Reaktion an der äußersten Empfindlichkeitsgrenze Hier bildet sich selbst nach 24stündigem Stehen kein Niederschlag mehr und die Trübung ist so gering, daß sie bei gewöhnlichem Reagensglasversuch objektiv kaum mehr wahrgenommen werden kann. Noch viel mehr als diese empfindliche Gerbsäureprobe versagen die übrigen, oben genannten Eiweißreaktionen.

Nun war noch die biologische Wirksamkeit derartig verdünnter Lösungen zu prüfen, weshalb in mehreren Versuchen Kaulquappen der Einwirkung von 0,000 001proz.—0,000 000 05proz. Lösungen von Jodthyreoglobulin ausgesetzt wurden, mit dem Erfolge, daß durch 0,0000 01proz. Lösungen noch ausgesprochene Wachstumshemmung erzeugt wurde, welche die durch starke Kollodiumdialysatfütterung erzielte bedeutend übertraf, während die gleichzeitig auftretende Entwicklungsbeschleunigung jener des Dialysatversuches entsprach. Aber selbst bei noch stärkerer Verdünnung, nämlich auf 0,000 0001% und sogar 0,000 000 05% konnten noch schwache Wirkungen nachgewiesen werden. Wenn demnach ein eingeengtes Dialysat 0,000 001 g oder weniger Jodthyreoglobulin enthält, so ist zwar der Nachweis dieser Eiweißspuren mittels der üblichen chemischen Reaktionen nicht möglich, dagegen sind die Eiweißspuren hinreichend, um deutliche biologische Erscheinungen hervorzurufen.

Allerdings besteht zwischen den Fütterungsversuchen mit Dialysaten und jenen mit stark verdünnten Eiweißlösungen der Unterschied, daß die Jodthyreoglobulintiere bei einer Entwicklungsbeschleunigung, die jener von stark gefütterten Dialysattieren entspricht, bedeutend stärkere Wachstumshemmung aufweisen.

Wenn nun auch von diesen drei Erklärungsmöglichkeiten die erst-

genannte am verlockendsten erscheint, so sind doch vor einer endgültigen Entscheidung noch weitere Versuche nötig[1]).

Bei der Bedeutung der Frage nach der Natur des spezifischen Sekretes war es unerläßlich, ihre Lösung nicht nur auf dem Wege der Dialyse zu versuchen, sondern sie auch von anderen Gesichtspunkten aus in Angriff zu nehmen. Besonders mit Hilfe der Methoden der Ultrafiltration, Enteiweißung und des hydrolytischen Eiweißabbaues ließ sich neuer Einblick erhoffen. Die Einwirkung von Ultrafiltraten, welche in Ermangelung eines Bechholdschen Apparates nach den Methoden von Delezenne, Malfitano u. a. durch Eisessigkollodiummembranen aus wässerigen Extrakten frischer Schilddrüsen gewonnen worden waren, hatte weder Entwicklungsbeschleunigung, noch Wachstumshemmung zur Folge. Dagegen war anfänglich ein wachstumsfördernder Einfluß zu beobachten, der jedoch nach Aufhören der Extraktbehandlung wieder nachließ[2]). Da diese Ultrafiltrate gleichzeitig in noch viel höherem Maße frei von Eiweiß sind als irgendwelche Dialysate, so bilden diese Versuchsresultate einen schwerwiegenden Einwand gegen die Annahme eines vital vorhandenen eiweißfreien, entwicklungsfördernd und dissimilationssteigend wirkenden Sekretes. Die Möglichkeit, daß infolge von Adsorption des Sekretes seitens der Kollodiummembran Trugschlüsse entstanden wären, wurde dadurch ziemlich ausgeschlossen, daß verhältnismäßig reichliche Extraktmengen filtriert wurden. Die Bedeutung der Versuche mit Ultrafiltraten ist um so größer, als die Extrakte in ganz frischem Zustand zur Verwendung kamen und daher auf intravital vorhandene Drüsensekrete viel wahrscheinlichere Rückschlüsse gestatten als Versuche, bei welchen die Drüsensubstanz vorher mehr oder weniger eingreifenden Veränderungen unterworfen wird. Die Versuche mit Hilfe der Ultrafiltration werden übrigens zur Zeit noch fortgesetzt und sollen auch noch auf andere, innersekretorische Organe ausgedehnt werden. Nach den ausgeführten Reaktionen enthalten die Ultrafiltrate ähnlich wie die Dialysate, neben einer Reihe von Salzen hauptsächlich Aminosäuren.

Auch von den mit enteiweißten Thyreoideaextrakten unternommenen Versuchen konnte in der vorliegenden Arbeit nur ein Teil zur Veröffentlichung kommen, da die diesjährig (1917) ausgeführten Versuche noch

[1]) Durch Einengung sehr großer Dialysatmengen aus zahlreichen Drüsen müßte sich übrigens die Frage, ob in den Kollodiumdialysaten noch Eiweißspuren vorhanden sind, durch Anreicherung entscheiden lassen. Leider war mir diese Lösung infolge der während des Krieges bei der Materialbeschaffung bestehenden Schwierigkeiten noch nicht möglich.

[2]) Neuerdings fand ich bei Verfütterung sehr reichlicher Ultrafiltratmengen neben einem wachstumsfördernden Einfluß auch eine geringe entwicklungsbeschleunigende Wirkung eintreten, welche jedoch nur während der Dauer der Verfütterung anhielt.



nicht beendet sind und erst in einer späteren Publikation bekannt gegeben werden. Bei den in die vorliegende Arbeit aufgenommenen Versuchen wurde die Enteiweißung teils durch Aussalzen mit Ammonsulfat (Ganzsättigung), teils durch Fällung mit Gerbsäure ausgeführt. In beiden Fällen riefen die dabei erhaltenen Extrakte keine Entwicklungsbeschleunigung hervor, dagegen war bei dem mittels Gerbsäure enteiweißten Extrakt eine gewisse Wachstumshemmung zu beobachten.

Diese Resultate sind allerdings noch nicht völlig stichhaltig, da gegen die Methoden der Enteiweißung noch Einwände möglich sind: Die durch Gerbsäure erfolgte Enteiweißung ist es deshalb nicht, weil durch Gerbsäure außer Eiweiß auch Alkaloide, bzw. die denselben hierin ähnlichen, sog. Basen gefällt werden; denn wenn auch dieser Vorgang durch gleichzeitigen Säurezusatz zum großen Teil hintangehalten werden kann und diese Einwendung dadurch erheblich an Bedeutung verliert, so ist doch der Verlust eines eiweißfreien Körpers nicht ausgeschlossen. Beim Aussalzen mit Ammonsulfat aber mußte zur Entfernung des Fällungsmittels dialysiert werden; da es sich nun bei dem in Frage stehenden hypothetischen Sekret um einen Stoff von höchst wahrscheinlich dispersem Charakter handelt, so wäre sein Verlust bei der Dialyse möglich. Dieser Einwand könnte erhoben und nach der Lage der Dinge nicht restlos widerlegt werden. Seine Berechtigung ist jedoch überaus unwahrscheinlich, da der Schilddrüsenextrakt in dem betreffendem Versuch ja schon vor der Enteiweißung mehrere Tage lang der Dialyse ausgesetzt war, ohne daß sich dabei der hypothetische Stoff gewinnen ließ. Daß derselbe aber erst durch den Fällungsprozeß in Freiheit gesetzt wurde, ist nicht anzunehmen.

Bereits vor vielen Jahren wurden übrigens von Roos (1896) und von Hutchinson (1896) eiweißfreie, oder vielleicht richtiger jodthyrinfreie Extrakte auf ihre Wirksamkeit auf Säugetiere untersucht. Beide Forscher bezeichnen die betreffenden Präparate als unwirksam. Zur gleichen Zeit hat Drechsel (1896) in einer kurzen Arbeit bei ihm ausgeführte Versuche von Kocher mitgeteilt; danach gelang es, aus enteiweißten Extrakten zwei krystallisierende Substanzen zu gewinnen, welche im Tierversuche eine, allerdings nur schwache Schilddrüsenwirkung besaßen. Die in der Mitteilung in Aussicht gestellte, ausführliche Arbeit ist meines Wissens nicht mehr erschienen; leider sind auch die an obengenannter Stelle niedergelegten Angaben so kurz und unvollständig, daß dazu nicht weiter Stellung genommen werden kann.

Das gleiche gilt auch von einer in jüngster Zeit erschienenen Arbeit, in der C. Wienand Rose (1914) kurz mitteilt, daß er aus enteiweißten Extrakten innersekretorischer Organe teils flüchtige, teils nicht flüchtige Basen gewinnen konnte, welche im Tierversuch bestimmte, charakteristische Wirkungen hervorriefen. Durch ein aus der Schilddrüse

gewonnenes Präparat konnte er Lymphocytose und Eosinophilie erzeugen.

Schließlich sei noch eine Arbeit von Fawcett, Rate, Hackett and Rogers (1915) angeführt, nach der die von Nucleoproteinen, Globulinen und koagulablem Eiweiß befreiten wässerigen Organextrakte der Hypophyse, Epiphyse, Thyreoidea, Parathyreoidea Thymus, Nebenniere, Leber Pankreas und Milz, die meisten, wenn nicht alle inneren Sekrete (Hormone) jener Organe enthalten. Die Resultate dieser Arbeit haben jedoch für die hier in Diskussion stehenden Fragen wenig Belang, da die Verfasser ihre Versuche an Hunden anstellten, und außerdem nur die Wirkung der Extrakte auf Blutdruck, Atmung, Herztätigkeit und glatte Muskulatur beobachteten. Außerdem wurde der Einfluß verschiedener, für die einzelnen Organe nicht spezifischer Stoffe anscheinend völlig außer acht gelassen; es sei hier nur an Fettsäuren und besonders an das Cholin erinnert, das von anderen Autoren schon in den verschiedensten Organextrakten nachgewiesen und gerade für deren blutdruckerniedrigende Wirkung verantwortlich gemacht wurde. Auffallend ist in diesem Zusammenhang auch die Angabe von Fawcett, Rate, Hackett and Rogers, daß Adrenalin bei verschiedenen der Extrakte antagonistisch wirkt; nun ist aber bekannt, daß Adrenalin auch dem Cholin gegenüber eine ähnliche Wirkung entfaltet. Die Schlußfolgerung der genannten Autoren, daß die von ihnen untersuchten, eiweißfreien Organextrakte die meisten, wenn nicht alle innersekretorischen Absonderungen (Hormone) enthalten, ist voreilig und bedarf vorerst noch mehr der Einschränkung, zumal von ihnen auch so wichtige Momente wie der Einfluß auf Stoffwechsel, Wachstum und Entwicklung ganz außer acht gelassen sind.

Völlig abweichend von den Ergebnissen mit Utrafiltraten und enteiweißten Organextrakten sind jene, welche durch Versuche mit Abbauprodukten der Schilddrüse gewonnen wurden. Daß diesen Stoffen noch beträchtliche Wirkung innewohnt, konnte schon daraus geschlossen werden, weil sich ein so stark verändertes Thyreoideapräparat, wie es das Jodothyrin ist, im Kaulquappenversuch als außerordentlich wirksam erwiesen hatte (Romeis 1915, 1916). Diese Feststellung kann in der vorliegenden Arbeit noch dahin ergänzt werden, daß die wirksamen Substanzen von Jodothyrinlösungen durch Kollodiummembranen dialysieren und die dabei gewonnenen Dialysate starke entwicklungsbeschleunigende und wachstumshemmende Wirkung besitzen. Der bei weiterer Zerlegung des Jodothyrins durch mehrtägiges Kochen mit Barytwasser entstehende Niederschlag hat dagegen seine Wirksamkeit verloren.

In einer Reihe von Versuchen kamen auch Präparate zur Prüfung, bei welchen die Eiweißsubstanz der frischen oder entfetteten Thyreoidea



durch Hydrolyse mittels Säuren (Schwefelsäure) oder Alkalien (Bariumhydroxyd) mehr oder weniger weit abgebaut war. Die Hydrolyse durch Natrium- oder Kaliumhydroxyd wurde nach einigen Versuchen wegen der Schwierigkeit der späteren Entfernung der Laugen aufgegeben. Bei unzureichender Entfernung starben aber die Versuchstiere unter starken Macerationserscheinungen ab.

Nach mehrtägiger Hydrolyse mit kalter, verdünnter Schwefelsäure konnte zunächst ein Niederschlag gewonnen werden, dessen alkohollöslicher Teil sich als äußerst wirksam erwiesen hat. Er wurde vorerst als Projodothyrin[1]) bezeichnet (Methodik siehe S. 173); diese Substanz ist sehr jodreich und besitzt noch gewisse Eigenschaften, durch die sie dem Eiweiß näher steht als das Jodothyrin, das bekanntlich durch starkes Kochen mit Salzsäure, bzw. Schwefelsäure gewonnen wird. Der Kondensationsprozeß scheint bei dem Projodothyrin noch nicht so weit vorgeschritten zu sein. Bei Verabreichung gleicher Dosen ist es dem Jodthyreoglobulin, besonders was Wachstumshemmung und Körpersubstanzabbau betrifft, bedeutend überlegen.

Nach Entfernung des Projodothyrins lassen sich aus dem Digerat noch weitere Stoffe gewinnen, welche die Eigenschaften von Peptonen besitzen. Dieselben entfalten bei gleicher Dosierung ganz erheblich geringere Wirkung als Jodthyreoglobulin, Jodothyrin oder frische Schilddrüsensubstanz. In stärkeren Dosen vermögen aber auch sie sowohl Entwicklungsbeschleunigung wie Wachstumshemmung hervorzurufen. Die Erscheinungen treten dabei aber langsamer auf als bei Fütterung mit den eigentlichen Eiweißpräparaten. Ähnliche peptonartige Substanzen lassen sich durch Hydrolyse mit Barytwasser darstellen. Bei Verabreichung gleicher Mengen wirken die durch Barythydrolyse gewonnenen Stoffe stärker als die bei der Schwefelsäurehydrolyse erhaltenen. Welchen Einfluß die Höhe der Dosierung auf das Aussehen der Versuchstiere ausübt, geht aus einem Vergleich von Abb. 64 und 84 hervor. Beide Versuchsgruppen wurden mit demselben Präparat gefüttert, das durch Barythydrolyse gewonnen wurde, nur erhielten die auf Abb. 64 abgebildeten Tiere im ganzen 0,2 g, die auf Abb. 84 wiedergegebenen dagegen 1,4 g. Im ersten Fall entstanden äußerlich normal aussehende, nur etwas unter der Durchschnittsgröße stehende Fröschchen, im letzteren dagegen stark mißgebildete kleine Kümmerformen. Diese Wirkung der durch Hydrolyse gewonnenen Abbauprodukte blieb

[1]) Zur Vermeidung von Mißverständnissen möchte ich eigens betonen, daß ich mit der Bezeichnung „Projodothyrin" nur den Unterschied des Präparates gegenüber dem Jodothyrin zum Ausdruck bringen will. Ebensowenig wie bei diesem handelt es sich um einen eigentlichen chemischen Körper im Sinne eines wohl charakterisierten, chemischen Individuums. Wie beim Jodothyrin ist auch seine Zusammensetzung Äußerlichkeiten unterworfen.

sogar dann noch erhalten, wenn der Abbauprozeß bis zum negativen Ausfall der Biuretreaktion fortgesetzt wurde. Allerdings machte sich quantitativ eine mit der Stärke der Hydrolyse fortschreitende Abschwächung der Wirkung geltend (im Gegensatz zu dem durch Kondensation gewonnenen Jodothyrin, besonders in Hinsicht auf die dissimilatorische Wirkung).

Da nun diese Substanzen, wie ihre Reaktionen und ihr Verhalten bei der Dialyse zeigten, völlig frei von eigentlichen Eiweißkörpern sind, so beweisen diese Versuche mit hydrolytisch abgebautem Schilddrüsenorgan, daß die bei Thyreoideafütterung zu beobachtende Entwicklungsbeschleunigung, Wachstumshemmung und Dissimilationssteigerung nicht an das Vorhandensein eines intakten Eiweißkernes geknüpft ist.

Nach all diesen Ergebnissen ist es von Interesse, auch in einigen jüngst erschienenen Arbeiten (Abderhalden 1915, Kahn 1916,) die Auffassung vertreten zu finden, daß die charakteristische Wirkung der Schilddrüsenfütterung nicht an Eiweiß gebunden ist. Übereinstimmungen und Gegensätze zwischen den Resultaten der genannten Autoren und jenen meiner vorliegenden Arbeit lassen es wünschenswert erscheinen, auf die Beweisführung der betreffenden Arbeiten näher einzugehen, obwohl diese Aufgabe dadurch, daß die Publikationen beider Autoren den Charakter einer vorläufigen Mitteilung besitzen, erschwert wird.

Abderhalden (1915) arbeitete nach seinen Angaben mit Dialysaten aus wässerigen Extrakten verschiedener innersekretorischer Organe, sowie mit Abbauprodukten, welche er durch Verdauung der einzelnen Organe mit Magen-, Pankreas- und Darmsaft erhielt. Genauere Angaben über die Technik der Herstellung der Präparate werden für später in Aussicht gestellt. In der vorliegenden Arbeit bespricht Abderhalden unter Mitteilung einiger kurz gehaltener Versuchsprotokolle Versuche mit Thymusdialysat, Thymuspepton, vollständig verdauter Thymus, Thyreoidea, Hypophysis und Ovarien, sowie mit Kombinationen zwischen den verschiedenen abgebauten Organen. Auf Grund dieser Versuche bestätigt Abderhalden zunächst die Ergebnisse von Gudernatschs und meinen Arbeiten und fährt fort: „Es (das Ergebnis der Abderhaldenschen Untersuchungen) bedeutet insofern einen Fortschritt gegenüber den bisher vorliegenden Feststellungen, als nunmehr bewiesen ist, daß jene Produkte, die die Entwicklung der Kaulquappen beeinflussen, sicherlich der Gruppe der Eiweißkörper und Peptone nicht angehören; kommen Eiweißabkömmlinge als wirksame Stoffe in Frage, dann können es nur tiefere Abstufungen von Proteinen oder bestimmte ihrer Bausteine sein."

Diese Schlußfolgerungen Abderhaldens werden durch meine vor-





liegenden Versuche bestätigt und erweitert, insofern durch sie neben anderem auch bewiesen wird, daß der charakteristische Bestandteil der Schilddrüse nicht nur bei Abbau des Organes durch Verdauung, sondern auch durch Hydrolyse mit Schwefelsäure oder Barytwasser seine spezifische Wirksamkeit beibehält. Desgleichen lassen sich auch die Ergebnisse mit Jodothyrin in Bestätigung meiner diesbezüglichen Veröffentlichen von 1915 und 1916 in dieser Richtung verwerten. Des weiteren konnte gezeigt werden, daß Fette und Lipoide, welche Abderhalden noch nicht ausschließt, für das wirksame Prinzip nicht in Betracht kommen. Daß übrigens durch Verdauung die Wirksamkeit der Schilddrüsensubstanz nicht zerstört wird, geht auch aus den Untersuchungen von Roos (1896), von Pick und Pineles und Oswald hervor.

Ferner war es möglich, mit Hilfe von Dialyse und Ultrafiltration nachzuweisen, daß die von Abderhalden postulierten, relativ einfachen, eiweißfreien Verbindungen in frisch gewonnenen wässerigen Drüsenextrakten in nennenswerter Menge jedenfalls nicht frei vorhanden sind; eine Reihe von Gründen spricht vielmehr dafür, daß sie hier überwiegend an Eiweiß gebunden sind, in diesem Zustand bei der Fütterung in den Darmtraktus aufgenommen und nun erst durch die Abbaufermente des Darmes in Freiheit gesetzt werden. Manches zeugt für das Stattfinden einer ähnlichen Abspaltung auch bei der normalen Sekretion der Thyreoidea bei der Abgabe des Sekretes in das Blut, ein völlig einwandfreier Beweis konnte jedoch noch nicht erbracht werden.

Ebenso wie Abderhalden tritt auch Kahn in seiner Arbeit dafür ein, „daß die Schilddrüsenwirkung auf Froschlarven an den Eiweißgehalt des Präparates durchaus nicht geknüpft ist" (S. 393). Die Beweisführung Kahns ist jedoch nicht vollkommen zwingend. So verwendet er bei einer Gruppe von Versuchen wässerige Lösungen, „welche aus käuflichen Schilddrüsentabletten hergestellt werden. Gut zerrieben und 24 Stunden mit Wasser extrahiert, geben diese nach Zentrifugieren und Filtration, klare völlig abiurete, ninhydrinpositive Lösungen", welche gut wirksam sind. Diese letztgenannte Beobachtung Kahns kann ich bestätigen, dagegen bin ich von der Eiweißfreiheit dieser Extrakte nicht überzeugt, da es mir bei Extrakten aus Merckschen, Knollschen wie Burroughs Wellcomeschen Tabletten (Kahn verwendete diese Fabrikmarken) stets gelang, Eiweiß aufzufinden, auch wenn die Biuretreaktion negativ ausfiel. Der Nachweis gelang mit Hellerscher Probe, Alménschem Reagens, bei genügender Konzentration auch durch Neutralsalzfällung und die Koagulationsprobe. Auch die Millonsche Reaktion war nach starker Konzentrierung des Extraktes positiv.

Weiterhin unternahm Kahn Versuche mit Extrakten, welche er mittels Dialyse frischer, wässeriger Schilddrüsenextrakte durch sog. Fischblasenkondome gegen destilliertes Wasser gewann. Leider sind



diese Versuche im Hinblick auf meine diesbezüglichen Experimente nicht vollkommen beweiskräftig; denn der Einwand, daß die von Kahn verwendeten Dialysate Eiweißspuren enthielten, wird durch die Angabe, daß die Lösungen ninhydrinpositiv und abiuret waren, nicht entkräftet, zumal sich in meinen Versuchen noch 0,000001 % Jodthyreoglobulinlösungen als wirksam erwiesen. In Übereinstimmung mit meinen Resultaten steht dagegen die Beobachtung Kahns, daß die Dialysate von sehr milder Wirksamkeit sind.

Einen weiteren Beweis seiner These sieht Kahn in der Wirkung eines Alkoholextraktes, den er durch Extraktion von frischem, zerkleinertem Schilddrüsengewebe mittels 96 proz. Alkohols erhält. Nach 24stündiger Extraktion bei Zimmertemperatur filtriert Kahn ab und entfernt den Alkohol des Filtrates durch Abdampfen. Dabei fallen weißliche, schmierige Substanzen aus, welche Kahn unwirksam fand. Die zurückbleibende, dunkelgelbe, trübe, wässerige Lösung ist nach dem Autor abiuret, ninhydrinpositiv und vorzüglich wirksam. Bei der Trennung des Extraktes in ätherunlösliche und ätherlösliche Bestandteile durch Ausschütteln ging die wirksame Substanz in den ätherunlöslichen Teil über.

Auch ich sah bei Versuchen mit Alkoholextrakten welche bereits vor dem Erscheinen der Kahnschen Publikation und daher unabhängig davon unternommen worden waren, Entwicklungsbeschleunigung und Wachstumshemmung auftreten. Das Wichtigste aber wäre nun der Nachweis der Eiweißfreiheit des Extraktes und dieser ist von Kahn leider nicht geführt, da der Verfasser auch hier nur den negativen Ausweis der Biuretreaktion und den positiven der Ninhydrinreaktion angibt. Mehrfache Nachprüfungen alkoholischer Extrakte, welche genau nach den Angaben Kahns gewonnen wurden, konnten mich von der völligen Eiweißlosigkeit der Extrakte nicht überzeugen. Die Biuretreaktion war allerdings negativ, dagegen trat beim Kochen einer mit dem gleichen Volumen einer gesättigten Natriumsulfatlösung versetzten und mit Essigsäure angesäuerten Probe deutliche Opalescenz auf, welche bald in einen ganz feinen, flockigen Niederschlag überging. Beim Kochen mit Salpetersäure trat nur geringe Opalescenz ein, deutliche Trübung erfolgte beim Zusatz von Ammoniumsulfat, erhebliche Trübung bei Zusatz von einigen Tropfen einer Ferrocyankaliumlösung nach Ansäuern mit Essigsäure. Nach kurzem bildete sich dabei auch ein feiner, flockiger Niederschlag. Bei Zusatz des Alménschen Reagens kam es zu starker Trübung. Daraus kann man schließen, daß bei der Gewinnung des Extraktes infolge des im Organbrei und im 96 proz. Alkohol enthaltenen Wassers Eiweißspuren in Lösung gehen, wenn auch die Hauptmenge des Eiweißgehaltes durch den Alkohol zur Koagulation gebracht wird. Ebenso wie in den nach Kahn hergestellten Extrakten



ließen sich aber auch in dem zu Versuch I der vorliegenden Arbeit verwendeten Alkoholextrakt Eiweiß nachweisen.

Die Möglichkeit, daß die Wirksamkeit der nach dem Kahnschen Verfahren gewonnenen Alkoholextrakte auf Eiweißspuren beruht, wird vermehrt durch eine weitere, noch nicht veröffentlichte Versuchsreihe, in welcher festgestellt werden konnte, daß die Wirksamkeit des alkoholischen Extraktes mit der Erhöhung des Wassergehaltes steigt, gleichzeitig aber auch die bei Vornahme der Eiweißreaktionen erhältliche Menge des Niederschlages zunimmt. Ein bei Zimmertemperatur mit absolutem Alkohol aus getrockneter Drüsensubstanz gewonnener Extrakt rief dagegen keine Entwicklungsbeschleunigung hervor. Doch könnte gegen diesen Versuch eingewendet werden, daß das Trocknen des Organs Löslichkeitsveränderungen verursacht.

Mit dem geringen Eiweißgehalt der obengenannten Alkoholextrakte würde auch die milde Wirksamkeit derselben im Einklang stehen. Dieselbe läßt sich zwar nach Kahn (S. 392) „nicht einfach darauf zurückführen, daß der Gehalt der Präparate an wirksamen Stoffen ein verminderter sei. Denn die Wirksamkeit frischer Schilddrüse oder frischer wässeriger Extrakte läßt sich nicht bis zu dem geschilderten Verlauf abstufen". Demgegenüber vermute ich, daß Kahn die wässerigen Extrakte nicht weit genug verdünnte, wenigstens ergaben Versuche, bei welchen 0,000 01 proz., 0,000 001—0,000 000 05 proz. Lösungen von Jodthyreoglobulin oder Jodthyrin zur Anwendung kamen, daß sich durch entsprechende Verdünnung alle nur wünschenswerten Abstufungen von Entwicklungsbeschleunigung und Wachstumshemmung, bzw. Dissimilationssteigerung erreichen lassen. Außerdem scheint aber auch noch der geringere Jodgehalt der Alkoholextrakte gerade für die geringere dissimilatorische Wirkung von sehr wesentlicher Bedeutung zu sein.

Die Versuche Kahns sind demnach nicht eindeutig, sondern lassen die Frage, ob die Schilddrüsenwirkung auf Froschlarven an den Eiweißgehalt des verfütterten Präparates geknüpft ist, nicht nur in verneinendem, sondern auch im bejahendem Sinne lösen.

Eine endgültige Entscheidung darüber ist noch nicht möglich; denn wenn es auch nach allem als überaus wahrscheinlich bezeichnet werden muß, daß die Wirksamkeit der Kahnschen Extrakte, sowie des im Versuch I der vorliegenden Arbeit benützten Alkoholextraktes auf Eiweißspuren beruht, so ist doch die Beweiskette noch nicht völlig geschlossen, da neben dem Eiweiß auch noch andere wirksame Stoffe vorhanden sein könnten. Die zur Ergänzung dieser Lücke neuerdings ausgeführten Versuche haben ergeben, daß Alkoholextrakte, welche nachträglich durch Gerbsäure völlig enteiweißt wurden, ihre entwicklungsbeschleunigende Wirkung völlig verloren haben. Es bliebe



also nur noch die Möglichkeit, daß die hypothetische Substanz zusammen mit den Eiweißresten durch die Gerbsäure ausgefällt wurde. Untersuchungen hierüber sind im Gange.

Die dritte, in diesem Zusammenhang zu besprechende Arbeit ist von Abelin, der den Einfluß eines von Hoffmann, La Roche & Co. hergestellten und als Thyreoglandol bezeichneten, eiweiß-, lipoid- und fast jodfreien Schilddrüsenextraktes auf den Stoffwechsel normaler und thyreoidektomierter Hunde untersuchte. Abelin konnte dabei feststellen, daß „dem eiweißfreien Auszuge aus der Schilddrüse die charakteristische Wirkung auf den Stoffwechsel zukommt. Unter dem Einflusse dieser Schilddrüsensubstanz trat sowohl beim normalen, als auch beim thyreoidektomierten Hund eine sehr wesentliche Steigerung des Hungereiweißumsatzes ein. Die erhöhte Eiweißzersetzung war öfters von einer gesteigerten Wasserausscheidung begleitet". Abelin zieht daraus die Schlußfolgerung: „Die eiweißfreien Produkte der Schilddrüse üben also auf den Eiweißstoffwechsel die gleiche Wirkung wie die Gesamtschilddrüse oder die Schilddrüseneiweißkörper aus." (S. 265.)

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, die Wirkung zu besprechen, die das Thyreoglandol auf die Froschlarven ausübt, zumal sich Abelin selbst zur Stütze seiner Theorie auf die Kaulquappenversuche anderer Autoren beruft und insbesondere die Resultate Abderhaldens und Kahns dazu heranzieht. Schon vor mehreren Jahren habe ich anläßlich meiner vergleichenden Untersuchungen über die Wirkung der verschiedenen käuflichen Schilddrüsenpräparate den Einfluß des Thyreoglandols geprüft, konnte aber die Ergebnisse damals nicht mehr veröffentlichen, da ich das Präparat verspätet erhielt und gegenüber der Richtigkeit der Resultate noch Zweifel hatte. Neuerdings habe ich dann das Thyreoglandol im Rahmen von anderen, noch zu veröffentlichenden Versuchen mit eiweißfreien Schilddrüsenextrakten nochmals geprüft, und in Übereinstimmung mit den Resultaten von 1914 gefunden, daß das Thyreoglandol auf Entwicklung und Wachstum der Kaulquappen nur sehr geringen Einfluß ausübt. Auch die dissimilatorische Wirkung des Thyreoglandols wird bei Kaulquappen schon durch ganz geringe Mengen von Schilddrüse oder Jodthyreoglobulin übertroffen. Man sieht also, daß die Schlußfolgerungen, die Abelin aus seinen an Hunden ausgeführten Versuchen zieht, nicht verallgemeinert oder zum mindesten nicht auf die im Kaulquappenversuch zu beobachtenden Schilddrüsenwirkungen übertragen werden dürfen[1]).

Somit komme ich auf Grund der kritischen Besprechung der vorliegend veröffentlichten Versuche und der einschlägigen Literatur

[1]) Einen weiteren Weg zur Lösung der schwebenden Fragen zeigt eine kürzlich von Eiger angegebene Methode (Neues Verfahren zur Herstellung und Isolie-



zu dem Ergebnis, daß die in der frischen Schilddrüse enthaltenen Fett- und Lipoidsubstanzen für das Zustandekommen der typischen im Kaulquappenversuch bei Thyreoideafütterung auftretenden Erscheinungen belanglos sind. Dagegen lassen sich diese durch die entfettete Trockensubstanz oder durch Jodthyreoglobulin hervorrufen, ferner durch Stoffe, die durch Hydrolyse, Kondensation oder Verdauung aus dem Organ bzw. dem Jodthyreoglobulin gewonnen werden können. Der Umstand, daß diese Substanzen trotz des zum Teil sehr weitgehenden Abbaues des Eiweißmoleküles noch die spezifische Wirkung des Ausgangsmaterials besitzen — wenn auch nur in mehr oder weniger abgeschwächtem Maße —, beweist, daß der entwicklungsbeschleunigende, wachstumshemmende und dissimilationssteigernde Einfluß der Thyreoideafütterung nicht an das Vorhandensein von Eiweiß geknüpft ist.

Es wäre jedoch verfrüht, daraus schon bindende Schlüsse über die Natur des eigentlichen, intravital auftretenden Schilddrüsensekretes zu ziehen. Denn bis jetzt ist es noch unbewiesen, ob eine den obigen Vorgängen analoge Abspaltung auch bei der physiologischen Sekretion der Drüse stattfindet. Auch darf nicht vergessen werden, daß es bisher nicht möglich war, aus der frischen Drüse ohne eingreifende chemische Prozesse eine eiweißfreie Substanz zu gewinnen, die in ihrer Wirkung so vollkommene Übereinstimmung mit unverändert gefütterter Schilddrüsensubstanz gezeigt hätte, wie es beim Jodthyreoglobulin der Fall ist.

Die Entscheidung dieses Problems erscheint um so schwieriger, als man im Grunde genommen noch völlig im unklaren darüber ist, inwieweit die bei Verfütterung von frischer Schilddrüse im Kaulquappenversuch zu beobachtende Beeinflussung der Entwicklung, des Wachstums und des Stoffwechsels der Wirkung eines intravital auftretenden Sekretes entspricht, und bis zu welchem Grade sie nur reine Versuchswirkung ist. Im Grunde genommen ist es überraschend, daß eine Frage von so grundsätzlicher Bedeutung in der vorliegenden, auf Kaulquappenversuche bezüglichen Literatur noch gar nicht ernsthaft diskutiert wurde, zumal doch von vornherein mit ziemlicher Sicherheit anzunehmen ist, daß bei der Verfütterung von frischer Schilddrüse oder daraus gewonnenen Eiweißstoffen auch Substanzen zur Wirkung kommen, die in dem normalen Sekrete der Drüse gar nicht vorhanden sind. Die Berechtigung zu dieser Frage ergibt sich auch aus

rung der inneren Sekretion der Schilddrüse usw.; Zeitschr. f. Physiol. **32.** 1917), zumal das von Eiger damit erhaltene und nach seinen Angaben eiweißfreie Sekret charakteristische Wirkungen auf das vegetative Nervensystem auszuüben vermag (Eiger, Zeitschr. f. Biologie **57.** 1917). Allerdings ist die Wirkung dieses Sekretes auf Stoffwechsel, Wachstum und Entwicklung erst noch zu untersuchen.



der Beobachtung, daß eine Reihe von Extrakten in den vorliegenden Untersuchungen die starke dissimilationssteigernde Wirkung des frischen oder jodthyreoglobulinhaltigen Materials nicht nur vermissen lassen, sondern im Gegenteil sogar einen wachstumsfördernden Einfluß bekunden.

Welche von diesen sich entgegengesetzten Wirkungen entspricht aber nun der des intravital auftretenden Sekretes? Auffallend ist in diesem Zusammenhang auch die Feststellung, daß auch eiweißhaltige Extrakte bei Einwirkung auf Laich oder ganz frühe Entwicklungsstadien ganz im Gegensatz zu dem bei späterer Einwirkung zutage tretenden Ergebnis einen wachstumsfördernden Einfluß ausüben, eine Erscheinung, die vermutlich damit zusammenhängt, daß bei einer so frühzeitigen Einwirkung die Eioberfläche bzw. das Ektoderm die Rolle eines Dialysators spielt, durch den die kolloidale Komponente des Extraktes zurückgehalten wird. Der Versuch wäre also mit einem Dialysatversuch zu vergleichen. Ganz ähnlich war ferner der Einfluß von reichlichen Mengen von Ultrafiltraten und von reinen Kollodiumdialysaten. Weiterhin erscheint es von Bedeutung, daß sowohl Ultrafiltrate wie vollkommen einwandfreie Kollodiumdialysate anscheinend jodfrei sind und es andererseits bisher auch nicht gelang, in der Blutbahn ein jodhaltiges Sekret nachzuweisen. So könnte man also schließen, daß wir in den letztgenannten Flüssigkeiten das eigentliche Hormon der Schilddrüse zu suchen haben, und daß dieses im Kaulquappenversuch einen wachstums- und entwicklungsfördernden Einfluß besitzt, während die bei der Verfütterung von frischer Substanz auftretende Dissimilationssteigerung durch eine im Jodthyreoglobulin enthaltene organische Jodverbindung verursacht wird und als reine Versuchswirkung zu betrachten ist. Vor Annahme dieser Theorie bedarf es aber unter anderem auch noch der Feststellung, ob die wachstums- und entwicklungsfördernde Wirkung nicht auf einfachen, für die Thyreoidea nicht spezifischen Salzen oder Aminosäuren beruht.

Sollte sie sich jedoch als richtig erweisen, so könnte man daraus weiter auf eine Doppelfunktion der Thyreoidea schließen, auf eine sekretorische und eine resorptive, die mehr oder weniger unabhängig voneinander verlaufen könnten. Dadurch ließe sich der Widerspruch erklären, der bezüglich der Funktion der Schilddrüsen von Föten und neugeborenen Kindern besteht. Denn während manche Autoren auf Grund der Feststellungen, daß sich in diesen Drüsen kein Jod oder nur geringe Mengen davon nachweisen lassen, die Funktionsmöglichkeit derselben auf den genannten Entwicklungsstufen verneinen, sprechen doch andere Beobachtungen, wie z. B. das Eintreten der embryonalen Drüsen für die mütterlichen bei Schilddrüsenexstirpation der Mutter, ferner Thyreoaplasie bei bestimmten Mißbildungen, sehr dafür, daß diese Drüsen auch während

des Embryonallebens schon funktionieren. Die Lösung des Widerspruches zwischen geringem bzw. negativem Jodgehalt und Sekretionsannahme wäre dann darin zu suchen, daß die mit dem Jodstoffwechsel in Beziehung stehende Funktion der Thyreoidea während des Embryonal- und Säuglingslebens entsprechend der eigenartigen, von den späteren Verhältnissen abweichenden Ernährung stark in den Hintergrund tritt, während die Lieferung eines die Entwicklung beeinflussenden Sekretes zu dieser Zeit vorherrscht. Fütterungsversuche mit embryonalen Drüsen lassen hier weiteren Aufschluß erhoffen.

B. Thymus.

Während nun die Versuche über die Wirkung der Thyreoideafütterung schon eine stattliche Anzahl von Ergebnissen zeitigten, sind die bisher über den Einfluß der Thymusfütterung vorliegenden Beobachtungen bedeutend spärlicher. Wie bereits in vorausgehenden Arbeiten (Gudernatsch, Romeis, Dustin, Basch, Brachet, Hammar, Stettner, Abderhalden, Kahn) festgestellt wurde, hat die Thymusfütterung bei Kaulquappen Wachstumsförderung und Entwicklungshemmung zur Folge. Während man aber bisher annehmen konnte, daß die Entwicklungshemmung ein Folgezustand der Wachstumsförderung ist, zumal aus Versuchen (Tower, Tornier, Kammerer) bekannt ist, daß sich durch bestimmte Modifikationen der Fütterung (z. B. reine Pflanzennahrung nach anfänglicher Fleischkost oder Mästung nach vorausgegangener knapper Ernährung) Neotenie erzeugen läßt, konnte in den vorliegenden Versuchen gezeigt werden, daß sich beide Erscheinungen trennen und durch voneinander differente Bestandteile der Thymus hervorrufen lassen.

Extrahiert man nämlich getrocknete Thymussubstanz mit Aceton, so geht jene Substanz der Drüse, welche Entwicklungshemmung zur Folge hat, schon bei Zimmertemperatur in den Extrakt über. Da aber durch kalte Acetonextraktion dem Organ hauptsächlich Fette, bzw. Fettsäuren mit niedrigem Schmelzpunkt entzogen werden, so ist es sehr wahrscheinlich, daß ihnen die genannte Wirkung der Thymusfütterung zuzuschreiben ist; es sind dabei besonders Olein, Ölsäure, Ölsäureseifen und verwandte Verbindungen in Betracht zu ziehen. In diesem Zusammenhang ist es auffallend, daß auch die Acetonextrakte der Thyreoidea ziemlich stark entwicklungshemmend wirken. Es wäre daher möglich, daß die durch Thymusfütterung hervorgerufene Entwicklungshemmung keine spezifische Funktion eines Thymussekretes darstellt. Hier müssen noch weitere Versuche, welche sich mit der Fraktionierung und Charakterisierung der Extrakte befassen, eingreifen. Die Resultate von Fütterungsversuchen mit verschiedenen Fetten und Fettsäuren, welche daraufhin durch Fräulein cand. med. Kniebe zur Zeit



ausgeführt werden und in Kürze veröffentlicht werden sollen, unterstützen die vorgetragene Ansicht.

Die Feststellung Abderhaldens, daß Dialysate von frischen, wässerigen Thymusextrakten entwicklungshemmend wirken, spricht nicht dagegen, da ja Fettsäuren und wasserlösliche Seifen die Membranen passieren. Andererseits aber fand ich Dialysate von wässerigen Extrakten, welche aus entfettetem Thymusmaterial gewonnen worden waren, unwirksam. Auch entfettete Thymustrockensubstanz rief keine besondere Verzögerung der Entwicklung hervor. In Übereinstimmung damit ließen auch Thymustabletten bei Fütterungsversuchen, welche ich 1914 mit verschiedenen käuflichen Fabrikaten ausführte, eine besondere entwicklungshemmende Wirkung vermissen.

Da weiterhin aus den Versuchen von Gudernatsch und dem Verfasser selbst bekannt ist, daß die Schilddrüsenwirkung bei Kaulquappen durch Thymusfütterung unterdrückt oder wenigstens gemildert werden kann, so wäre in diesem Zusammenhang auch die Wirkung von Fettfütterungen bei Hyperthyreoidismus zu prüfen.

Wider Erwarten und ganz im Gegensatz zur Verfütterung frischer Thymussubstanz ist die Behandlung mit den Acetonextrakten mit keiner Wachstumssteigerung verknüpft, die Tiere bleiben vielmehr besonders bei Verwendung heißgewonnener Extrakte, sogar hinter dem normalen Durchschnittsmaß zurück. Dagegen übt die entfettete Thymustrockensubstanz auf das Wachstum der Tiere einen sehr günstigen Einfluß aus. Da nun die entfettete Trockensubstanz sehr reich an Nucleoproteiden ist, könnte man diesen oder vielleicht ihrem Phosphorgehalt, die genannte Wirkung zuschreiben. Eine wesentliche Stütze erhält diese Ansicht durch den obenbeschriebenen, wachstumsfördernden Einfluß der Nucleoproteide der Schilddrüse. Auch hier werden weitere Versuche Klärung bringen. Die sekundären Petroläther-, Toluol- und Alkoholextrakte scheinen auf Entwicklung und Wachstum keinen spezifischen Einfluß auszuüben.

Noch mehr als bei Thyreoideafütterung ist bei Thymusfütterung Alter und Tierspezies für das Versuchsergebnis von einschneidender Bedeutung. Am sichersten bekommt man typische Thymuserscheinungen, wenn die Larven bereits wenige Tage nach dem Verlassen der Eihüllen häufig mit frischer Thymussubstanz gefüttert werden. Sind die Larven dagegen bei Beginn der Fütterung über ein gewisses Entwicklungsstadium hinaus (z. B. wenn die Hinterbeine bereits über 3—5 mm lang sind), so ist die entwicklungshemmende Wirkung der Thymusfütterung sehr oft nur mehr recht gering. Oft fehlt sie sogar gänzlich; es gibt Fälle, in welchen sogar eine mäßige Beschleunigung der Entwicklung zu beobachten ist. Eine Ausnahme bilden Kaulquappen, die von Natur

aus zu Neotenie neigen, also besonders Rana-esculenta- und Alytes-obstetricans-Larven, während jene von Rana temporaria und Bufo vulgaris viel weniger dazu inklinieren. Auch dann, wenn die Larven vor Versuchsbeginn eine oder mehrere Wochen dauernd niedriger Temperatur (z. B. 8° —12° C) ausgesetzt waren, kommt es bei Thymusfütterung viel leichter als bei normalen Tieren zur Neotenie. Starke Übervölkerung der Zuchtbecken vor oder während des Versuches führt ebenfalls, besonders bei gleichzeitiger Thymusverabreichung zur Entwicklungshemmung.

Es ist überaus wahrscheinlich, daß der Unterschied in dem Versuchsresultat bei früher oder später Thymusfütterung mit der Entwicklung innersekretorischer Drüsen zusammenhängt. Vermutlich erfolgt die Hemmung der Entwicklung besonders dann, wenn die Fütterung vor einem gewissen Ausbildungsstadium der Schilddrüsen des Versuchstieres einsetzt. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß die Thymuswirkung durch geringe Schilddrüsenverabreichung aufgehoben werden kann.

Über die Veränderungen von Form und Gestalt der Kaulquappen bei Thymusfütterung ist weniger zu sagen als bei Thyreoideaversuchen. Sie lassen sich damit charakterisieren, daß die larvalen Merkmale, wie Hornzähnchen, Lippen, typisch larvales Kopfskelett, larvaler Spiraldarm mit wenig sichtbarer Magenanlage lange erhalten bleiben. Die Leber ist oft größer als normal, sehr wenig pigmentiert; Milz, Urnieren, Geschlechtsdrüsen und Fettkörper sind gut entwickelt. Wie Gudernatsch und Kahn, fand auch ich häufig dunkle Pigmentierung; dieselbe ist jedoch nicht völlig konstant. Der Grund der Ausnahmen ist unbekannt.

Kommen Thymustiere zur Metamorphose, so gleicht ihr Äußeres sowie der makroskopisch oder bei Lupenvergrößerung feststellbare Organbefund jenem normal metamorphosierter Fröschchen.

V. Zusammenfassung.

A. Thyreoidea.

Fütterung mit frischer Schilddrüse, entfetteter oder nicht entfetteter Schilddrüsentrockensubstanz, mit Jodthyreoglobulin oder Jodothyrin, sowie Behandlung mit eiweißhaltigen, wässerigen Schilddrüsenextrakten oder Drüsenpreßsaft ruft bei Kaulquappen eine Beschleunigumg der Entwicklung hervor, die sich nicht nur auf die äußere Form und die Extremitäten, sondern auch auf die Ausbildung der inneren Organe erstreckt. Die larvalen Freßwerkzeuge, wie Hornkiefer, Hornzähnchen, Lippen mit Epithelleisten und Papillen verschwinden,



das Knorpelskelett von Ober- und Unterkiefer erfährt ebenso wie das Kopfskelett weitgehende Umbildungen. Die Zunge entwickelt sich frühzeitig. Der larvale Spiraldarm wird zu einem kurzen, wenig gewundenen Rohr reduziert, die Magenblase bildet sich aus. Die Leber verkleinert sich unter gleichzeitigen starken Pigmentablagerungen, die Gallenblase dehnt sich bei erheblicher Sekretstauung beträchtlich aus. Das Pankreas erfährt eine frühzeitige Verlagerung unter sehr starker Reduktion des larvalen Drüsenparenchyms. Umfangreiche Teile der Drüse gehen zugrunde. Die Vornieren erleiden eine frühzeitige Rückbildung, während die Entwicklung der Urnieren gefördert ist. Die Beeinflussung dieser Organe ist demnach gleichsinnig den Umbildungen der normalen Metamorphose, nur treten die einzelnen Veränderungen infolge der Thyreoideafütterung viel frühzeitiger und exzessiver auf, so daß der Grad dieser Umwandlungen bei gleichzeitiger Unreife häufig die bei normaler Metamorphose stattfindenden Veränderungen erheblich übertrifft.

Die Geschlechtsdrüsen und Fettkörper typischer Thyreoideatiere sind sehr klein. Keine Beschleunigung, sonder eher Hemmung ist bei der Entwicklung der Lungen festzustellen.

Die Stärke der nach Schilddrüsenfütterung zu beobachtenden Reaktion (Entwicklungsbeschleunigung, Wachstumshemmung und Dissimilationssteigerung) ist unter anderem auch abhängig vom Alter der Tiere und von der Höhe der Dosierung. Die Intensität der Wirkung ist abstufbar. Eine 0,000 001 proz. Jodthyreoglobulinlösung ruft noch recht deutliche Erscheinungen hervor. Bei einer Verdünnung auf 0,000 000 05 % sind sie dagegen nur mehr sehr schwach.

Werden junge oder mittlere Kaulquappen mehrmals mit derartigen dünnen Lösungen behandelt, so erfolgt beschleunigte Metamorphose bei mehr oder weniger starker Wachstumshemmung; das Aussehen der Tiere ist im übrigen aber normal.

Bei Verfütterung hoher Dosen erfolgt starker Abbau von körpereigenem Gewebe, rapide Entwicklungsbeschleunigung (Metamorphose bei stummelartigen Extremitäten) und Tod, unter Umständen noch vor Durchbruch der Vorderbeine. Die Tiere zeigen dabei oft erhebliche Mißbildungen.

Nach einmaliger, manchmal auch noch bei zweimaliger kurz aufeinanderfolgender Verabreichung schwacher oder mittelstarker Dosen (z. B. 0,000 1 g—0,01 g) an junge Larven, tritt zunächst Beschleunigung der Entwicklung und mehr oder weniger erhebliche Wachstumshemmung ein; nach einiger Zeit erschöpfen sich aber sehr häufig diese Wirkungen und die Entwicklung bleibt auf der erreichten



Stufe beinahe völlig stehen, so daß es schließlich zu einer vollkommenen Unterdrückung der Metamorphose kommt. Die Schilddrüsenfütterung wirkt also in solchen Fällen schließlich entwicklungshemmend. Die Tiere zeigen dann eine Mischung von Kaulquappen- und Froschmerkmalen (Pseudoneotenie). Die Wachstumshemmung gleicht sich bei diesen Kaulquappen nach geringen Dosen aus, nach höheren bleibt sie jedoch dauernd mehr oder weniger weitgehend bestehen.

Die Wirkungen der Schilddrüsenfütterung werden erst von einem gewissen Entwicklungsstadium ab sichtbar, das äußerlich durch das Stadium des Verschwindens der äußeren Kiemen gekennzeichnet ist. Bis dahin bleibt die Wirkung latent, auch wenn die Beeinflussung schon sehr frühzeitig, z. B. auf dem Furchungs- oder Blastomerenstadium stattgefunden und inzwischen ausgesetzt hat. Jodothyrin- und Jodthyreoglobulinlösungen, bzw. Schilddrüsenextrakte verhalten sich bei Einwirkung auf Laich verschieden. (Näheres siehe S. 230, und Romeis 1916.) Die Beobachtung, daß die Schilddrüsenwirkung erst von einem gewissen Entwicklungsstadium an hervortritt, deutet darauf hin, daß die verfütterte Thyreoideasubstanz nicht unmittelbar von ihrer Resorptionsstelle aus wirkt, sondern erst indirekt durch Vermittlung anderer, dazwischen geschalteter Organe; diese aber müssen erst eine gewisse Entwicklungsstufe erreicht haben, ehe sie auf den Anreiz des verfütterten Schilddrüsenstoffes reagieren können.

Bei der Thyreoideawirkung ist zwischen einem entwicklungsbeschleunigenden und wachstumshemmenden Einfluß zu unterscheiden. Es gelingt, aus Schilddrüsengewebe Extrakte herzustellen, von denen nur eine der genannten Wirkungen ausgeübt wird. Unter Umständen läßt sich noch eine dritte, stoffwechselsteigernde Wirkung abtrennen. Der durch letztere hervorgerufene, oft rapide Abbau von Körpergewebe ist um so stärker, je höher der Jodgehalt des Präparates ist; jedoch kommt es dabei auf eine gewisse, noch unbekannte Bindung des Jods in organischer Form an. Künstlich jodiertes Serumalbumin ruft nur bei sehr starker Fütterung und durchaus nicht ausnahmslos eine geringe bis mittelstarke Wachstumshemmung und ganz mäßige Entwicklungsbeschleunigung hervor; verschiedene Gründe sprechen jedoch dafür, daß diese Wirkung nicht primär eintritt, sondern erst sekundär durch verstärkte Sekretionsreizung der tiereigenen Schilddrüsen zu erklären ist. Die Pigmentierung der mit jodiertem Eiweiß gefütterten Tiere ist sehr dunkel. Auffallend ist bei ihnen auch die Grazilität von Extremitätenskelett und Muskulatur. Wachstumshemmende Wirkung ohne gleichzeitige Entwicklungsbeschleunigung und Reduktionserscheinungen kann auch durch völlig eiweiß- und fettfreie wässerige Schilddrüsenextrakte hervorgerufen werden. Gewisse Fälle deuten auch darauf hin, daß in der Schilddrüse auch noch Substanzen



von wachstumsfördernder Wirkung enthalten sind (z. B. Versuche mit Ultrafiltraten, mit Nucleoproteid).

Der primäre Toluolextrakt der Schilddrüse ruft nur eine geringfügige Verzögerung der Metamorphose hervor. Wesentlich stärker ist die Entwicklungshemmung bei kalt oder heiß gewonnenen Acetonextrakten der Thyreoidea. Das Wachstum wird dabei nicht wesentlich beeinflußt, jedenfalls nicht gehemmt.

Der sekundäre, nach der Toluolextraktion gewonnene Alkoholextrakt ruft dagegen eine beschränkte Entwicklungsbeschleunigung und Wachstumshemmung hervor, welche mit dem Wassergehalt des zur Extraktion verwandten Alkohols steigt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß der Alkoholextrakt die genannte Wirkung den in ihm vorhandenen Eiweißspuren verdankt.

Die entwicklungsbeschleunigend wirkende Substanz der Schilddrüse ist ihrer chemischen Konstitution nach sicher nicht fettartiger, wahrscheinlich auch nicht phosphatidartiger Natur.

Das Jodothyrin erweist sich im Kaulquappenversuch als außerordentlich wirksam. Neben Entwicklungsbeschleunigung bewirkt es insbesondere raschen Wachstumsstillstand, der bald in einen ganz enormen Zerfall von Körpersubstanz übergeht und schließlich zu völliger Inanition führt.

Auch das Jodthyreoglobulin ruft schon in ganz geringen Dosen und nach kurzer Zeit die charakteristischen Merkmale der Thyreoideafütterung hervor. Bei Verabreichung gleicher Dosen wirkt Jodothyrin stärker dissimilierend als Jodthyreoglobulin. Die Wirkung auf die Entwicklung macht sich aber bei Jodthyreoglobulinfütterung reiner geltend. Koagulation des Jodthyreoglobulins durch Kochen oder durch Alkohol beeinträchtigt die biologische Wirkung nicht.

Der Einfluß des Nucleoproteids der Schilddrüse unterscheidet sich tiefgehend von jenem des Jodthyreoglobulins: dasselbe wirkt assimilations (wachstums-) fördernd bei gleichzeitiger ganz leichter Entwicklungsbeschleunigung, welche vielleicht als sekundär zu erklären ist. Die metamorphosierten Tiere besitzen häufig kurze, plumpe Extremitäten, im übrigen zeigen sie normales Äußeres.

Durch Extraktion frischer Schilddrüsen mit Äther-Chloroformdämpfen im Vakuum läßt sich ein außerordentlich wirksamer Extrakt gewinnen. Die Wirksamkeit desselben wird durch Entfettung mit Aceton, Toluol, Alkohol und Äther nicht beeinträchtigt; der dabei zurückbleibende Rest enthält Eiweiß und organisch gebundenes Jod, welchen er seine Wirksamkeit verdankt. Extraktion mit kochendem Eisessig zerstört die entwicklungsbeschleunigende, wachstumshemmende und dissimilationssteigernde Wirkung des Rückstandes nicht. Der Eisessigextrakt, sowie die durch die obengenannten, fettlösenden

Flüssigkeiten gewonnenen Extrakte sind unwirksam. Ebenso übt die Asche des gesamten Äther-Chloroformdampf-Extraktes keinen besonderen biologischen Einfluß aus.

Bei Hydrolyse frischer Schilddrüse mit verdünnter Schwefelsäure entsteht ein Niederschlag, dessen alkohollöslicher Teil sehr jodhaltig und äußerst wirksam ist und als eine Vorstufe des Jodothyrins zu betrachten ist (Projodothyrin vgl. auch Anm. S. 266). Besonders stark ist seine wachstumshemmende und dissimilationssteigernde Wirkung.

Die bei Säure- oder Alkalihydrolyse von Schilddrüsengewebe entstehenden peptonartigen Körper sind bei gleicher Dosierung bedeutend weniger wirksam als Jodthyreoglobulin. Bei starker Fütterung läßt sich jedoch auch durch sie kräftige Schilddrüsenwirkung erzielen. Der nach Ausfällung der Peptone bleibende Rückstand ruft keine Entwicklungsbeschleunigung mehr hervor. Eine entwicklungsbeschleunigende, wachstumshemmende und dissimilationssteigernde Wirkung bleibt auch dann noch bestehen, wenn die Peptone durch Barythydrolyse noch weiter bis zum negativen Ausfall der Biuretreaktion abgebaut werden. Der nach mehrtägiger Barythydrolyse von Jodothyrin zurückbleibende Rückstand ist biologisch indifferent. All diese Feststellungen zeigen, daß die bei Thyreoideafütterung zu beobachtende Entwicklungsbeschleunigung, Wachstumshemmung und Dissimilationsteigerung nicht an das Vorhandensein eines intakten Eiweißmoleküles geknüpft ist. Sie lassen sich vielmehr auch durch Stoffe erzeugen, welche aus den Eiweißkörpern der Schilddrüsen, und zwar insbesondere aus dem Jodthyreoglobulin durch mehr oder weniger weitgehenden Eiweißabbau (Hydrolyse, Verdauung, Kondensation) zu gewinnen sind. Bei der Wertung ihrer Wirkung ist aber zu bedenken, daß wohl keiner der durch die erwähnten Methoden dargestellten Stoffe in dieser Form intravital in der Drüse vorhanden ist, so daß also die Frage, ob das intravital auftretende Schilddrüsensekret eiweißfreier oder eiweißartiger Natur ist, dadurch nicht entschieden wird.

Die biologische Wirkung von Dialysaten, welche aus frischen wässerigen Schilddrüsenextrakten gewonnen sind, variiert je nach dem Charakter der bei der Dialyse verwendeten Membran. Auch im besten Falle bleibt ihre Wirkung hinter der einer stark verdünnten Jodthyreoglobulinlösung zurück. Relativ am wirksamsten sind die durch sog. Fischblasenkondome gewonnenen Dialysate. In ihnen lassen sich aber auch stets (nach starker Einengung) Eiweißspuren nachweisen. Schwächer wirken Dialysate durch Pergament oder Schweins-

blase. Auch sie enthalten Eiweißspuren. In Dialysaten durch Kollodiummembranen konnte dagegen bei vollkommen exakt durchgeführter Dialyse mittels der üblichen Reaktionen kein Eiweiß nachgewiesen werden. Diese Dialysate rufen bei Verabreichung mäßiger Mengen (z. B. 0,02—0,2 g Trockensubstanz) aber auch weder Entwicklungsbeschleunigung noch Wachtumshemmung hervor. Bei Verfütterung großer Mengen (z. B. Dialysatmenge aus 10—15 Schilddrüsen) läßt sich dagegen geringe entwicklungsbeschleunigende Wirkung ohne wesentliche Wachstumshemmung beobachten.

Deutlicheren entwicklungsbeschleunigenden und wachstumshemmenden Einfluß erlangen Kollodiumdialysate dann, wenn während der Dialyse stärkere Autolyse stattfindet oder Fäulnisprozesse eintreten. Da dies jedoch auf der Entstehung von Abbauprodukten beruht, scheiden diese Versuche für die Beurteilung der Natur des intravital vorkommenden Sekretes aus.

Ultrafiltrate von frischen wässerigen Schilddrüsenextrakten, welche ebenso wie die Dialysate, reichlich Aminosäuren enthalten, rufen erst bei recht reichlicher Verabreichung leichte Entwicklungsbeschleunigung hervor. Das Wachstum wird durch sie nicht gehemmt, sondern eher begünstigt.

Wässerige Schilddrüsenextrakte, welche durch Ammonsulfat enteiweißt sind, haben keine Veränderungen des normalen Entwicklungs oder Wachtsumsverlaufes zur Folge.

Die mit Gerbsäure bei saurer Reaktion enteiweißten wässerigen Schilddrüsenextrakte verursachen keine Entwicklungsbeschleunigung, dagegen deutliche Wachstumshemmung.

B. Thymus.

Acetonextrakte der Thymus wirken stark entwicklungshemmend, ohne das Wachstum zu steigern. Heißgewonnene Acetonextrakte üben mäßigen, aber deutlichen wachstumshemmenden Einfluß aus. Die in den Acetonextrakt übergehende entwicklungshemmende Substanz der Thymus ist ihrer chemischen Konstitution nach sehr wahrscheinlich ein Fett oder eine Fettsäure von niedrigem Schmelzpunkt. Mit Acetonextrakt behandelte Larven zeigen vielfach dunklere Pigmentierung als normale Kontrolltiere.

Die sekundären Petroläther-, Toluol- und Alkoholextrakte übten auf Wachstum und Entwicklung keinen spezifischen Einfluß aus.

Entfettete Thymustrockensubstanz ruft keine besondere Entwicklungshemmung hervor. Werden mittlere Bufonenlarven damit gefüttert, so kann man häufig sogar eine kleine Entwicklungsbeschleunigung feststellen.

Das Wachstum wird durch die entfettete Thymustrockensubstanz günstig beeinflußt.

Dialysate wässeriger Extrakte von entfetteter Thymus rufen keine Entwicklungshemmung hervor.

Literatur.

Abderhalden, E. (1913), Abwehrfermente des tierischen Organismus. Berlin.

— (1915) Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. 1. Mitteilung. Archiv f. d. ges. Physiol. **162**.

Abelin, J. (1917), Nachweis der Stoffwechselwirkung der Schilddrüse mit Hilfe eines eiweißfreien oder jodarmen Schilddrüsenpräparates. Biochem. Zeitschr. **80**.

Barbéra, A. G. (1900), Einfluß des Jods, Jodnatriums und Jodothyrins auf den Blutkreislauf. Archiv f. d. ges. Physiol. **73**.

Baruch, M. (1912), Zur experimentellen Erzeugung des Morbus Basedow. Centralbl. f. Chir.

Baumann (1896), Über das normale Vorkommen von Jod im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie **21**.

— (1896) Über den Jodgehalt der Schilddrüse von Mensch und Tieren. Zeitschr. f. physiol. Chemie **21**.

Biedl (1916), Innere Sekretion. 3. Auflage. Berlin.

Brendgen, Fr. (1914), Über künstlich erzeugte Metamorphose der Alyteslarven. Anatomischer Anzeiger **46**.

Bouin, M. (1901), Histogénèse de la glande femelle chez rana temporaria. Archiv d. Biol. **17**.

Cotronei, G. (1914), Première contribution expérimentale à l'étude des rapports des organes dans la croissance et dans la métamorphose des amphibiens anoures. Arch. ital. de biol. **61**.

Drechsel (1896), Die wirksame Substanz der Schilddrüse. Centralbl. f. Physiol. **9**.

Duesberg (1907), Contribution à l'étude des phénomènes histologiques de la métamorphose chez les Amphibiens anoures. Arch. de Biol. **22**.

Fawcett, Rate, Hackett and Rogers (1915), The effect of aqueous extracts of organs upon the contractions of unstriated muscle fibers. Americ. Journ. of Physiol. **39**.

Fistel, A. (1915), Über chemische Unterschiede zwischen frühen Entwicklungsepochen. Arch. f. Entwicklungsmech. **41**.

Fürth, O. v., Produkte der inneren Sekretion tierischer Organe. Im Biochem. Handlexikon.

— (1912) Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie. Leipzig.

v. Fürth u. Schwarz (1908), Über die Einwirkung des Jodothyrins auf den Zirkulationsapparat. Archiv f. d. ges. Physiol. **124**.

— — (1908) Über die Natur der blutdruckerniedrigenden Substanzen in den Schilddrüsen. Archiv f. d. ges. Physiol. **124**.

— — (1908) Zur Kenntnis der Sekretine. Archiv f. d. ges. Physiol. **124**.

— — (1908) Über physiologische Wirkung des Jodothyrins. Wiener klin. Wochenschr.

Gudernatsch, F. (1912), Feeding Experiments on Tadpoles I. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation. Archiv f. Entwicklungsmech. **35**.

— (1914) Feeding Experiments on Tadpoles II. A further contribution to the knowledge of organs with internal secretion. Americ. Journ. of Anatomy **15**.



Hagen, W. (1915), Die biologische Bedeutung der Schilddrüse im Organismus. Centralbl. f. d. Grenzgebiete d. Medizin u. Chirurgie **19**.

Haffner, F., und A. Nagamachi (1914), Zur physiologischen Wirkung von Organextrakten. Biochem. Zeitschr. **62**.

Hammarsten, O. (1914), Lehrbuch der physiologischen Chemie. 8. Aufl. Wiesbaden.

Hutchinson, R. (1896), Journal of Physiol. **20**.

Iscovesco (1908), Les lipoïdes du corps thyroïde. C. R. Soc. Biolog. **65**.

— (1910) Le Lipoide exophthalmisant de la thyroïde. C. R. Soc. Biolog. **69**.

— (1913) Action physiologique, en particulier sur la croissance d'un lipoïde (II B a), extrait de la thyroïde. C. R. Soc. Biolog. **75**.

Juschtschenko (1911), Die Schilddrüse und die fermentativen Prozesse. Zeitschr. f. physiol. Chemie **75**.

— (1913) Zur Physiologie der Schilddrüse. Biochem. Zeitschr. **48**.

Kahn, R. H. (1916), Zur Frage der Wirkung der Schilddrüse und Thymus auf Froschlarven. Archiv f. d. ges. Physiol. **163**.

Kardos, M., und Schiller (1913), Verbesserte Methode zur Extraktion pulverförmiger Substanzen. Chem.-Ztg. **37**.

Kumagowa, M., und K. Suto (1908), Ein neues Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Fettes und der unverseifbaren Substanzen im tierischem Material. Biochem. Zeitschr. **8**.

Kuschakewitsch, S. (1910), Die Entwicklungsgeschichte der Keimdrüsen von Rana esculenta. Festschr. f. Rich. Hertwig **2**.

Liebert, J. (1894), Die Metamorphose des Froschmundes. Inaug.-Diss. Leipzig.

Lohmann, A. (1911), Über einige Bestandteile der Nebennieren, Schilddrüsen und Hoden. Zeitschr. f. Biologie **56**.

Michel, L. (1913), Sur l'emploi des membranes en collodion, très perméables, dans les recherches biologiques. C. rend. Soc. Biol. **65**.

Notkin (1895), Wiener med. Wochenschr.

— (1895) Die Schilddrüse als entgiftendes Organ. Virchows Archiv **144**, Suppl.

Oswald, A. (1899), Über die Eiweißkörper der Schilddrüse. Zeitschr. f. phys. Chem. **27**.

— (1901) Zur Kenntnis des Thyreoglobulins. Zeitschr. f. phys. Chemie **32**.

— (1900) Was wissen wir über die Chemie und Physiologie der Schilddrüse. Archiv f. d. ges. Physiol. **97**.

— (1909) Neue Beiträge zur Kenntnis der Bindung des Jods im Jodthyreoglobulin nebst einigen Bemerkungen über Thyreoglobulin. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **60**.

— (1910) Neue Beiträge zur Kenntnis der Bindung des Jods im Jodthyreoglobulin. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. **63**.

— (1911 u. f.), Gewinnung von 3-, 5-Dijodtyrosin aus Jodeiweiß. Zeitschr. f. physiol. Chemie **70**, **71**, **74**, **75**.

— (1916) Die Schilddrüse in Physiologie und Pathologie. Leipzig, Veit & Co.

Pick u. Pineles (1909), Untersuchungen über die physiologisch wirksame Substanz der Schilddrüse. Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Physiol. **7**.

Reichenow (1908), Rückbildungserscheinungen am Anurendarm Archiv f. mikr. Anat. **72**.

Reuter, K. (1900), Über die Entwicklung der Darmspirale bei Alytes obstetricans. Anat. Hefte **14**.

— (1900) Über die Rückbildungserscheinungen am Darm der Larve von Alytes obstetricans. I. Teil. Anat. Hefte **14**.



Reuter, K. (1900), Über die Rückbildungserscheinungen am Darmkanal der Larve von Alytes obstetricans. II. Teil. Anat. Hefte **15**.

Romeis, B. (1913), Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. I. Der Einfluß verschiedenartiger Ernährung auf die Regeneration bei Kaulquappen. Archiv f. Entwicklungsmech. **37**.

— (1914/15) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. II. Der Einfluß von Thyreoidea- und Thymusfütterung auf das Wachstum, die Entwicklung und die Regeneration von Anurenlarven. Archiv f. Entwicklungsmech. **40** und **41**.

— (1915) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. III. Biologische Versuche über die Wirksamkeit verschiedener Thyreoideapräparate. Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin **4**.

— (1916) Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. IV. Die Beeinflussung sehr früher Entwicklungsstadien von Rana temporaria durch Schilddrüsensubstanz. Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin **5**.

Roos, E. (1896) Über die Wirkung des Jodothyrin. Zeitschr. f. physiol. Chemie **22**.

— (1902) Klinische Erfahrungen mit Jodothyrin. Wiener med. Wochenschr.

Rose, C. Wienand (1914), Alkaloide in den Drüsen mit innerer Sekretion und ihre physiologische Bedeutung. Berliner klin. Wochenschr. **51**.

Samuely, Fr., Einige Umwandlungsprodukte der Proteine. In Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden **2**. 1910.

Stettner (1916), Beeinflussung des Wachstums von Kaulquappen durch Verfütterung von Thymus und Geschlechtsorganen. Jahrb. f. Kinderheilk. **83**.

Tschikste, A. (1911), Über die Wirkung des im Schilddrüsenkolloid enthaltenen Nucleoproteids bei Morbus Basedowii. Deutsche med. Wochenschr.

Wagner von Jauregg und Bayer (1914), Lehrbuch der Organtherapie. Leipzig.

Wiechowski (1910), Fraktionierung von Organen und Darstellung von wirksamen Organextrakten. In Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden, herausgeg. v. Abderhalden, **3**, 1.

Zunz, E. (1910), Methoden zur Untersuchung der Verdauungsprodukte. In Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden, herausgeg. v. Abderhalden, **3**, 1.

Erklärung der Tafeln XIV bis XVII.

Abb. 1—6. Versuch I. 24tägige Rana-temporaria-Larven. Photographiert am 16. IV. 16. Versuchsbeginn am 31. III.
Abb. 1. Gruppe a: Kontrolle.
Abb. 2. Gruppe b: Toluolextrakt der Schilddrüse.
Abb. 3. Gruppe c: Alkoholextrakt der Schilddrüse.
Abb. 4. Gruppe d: Acetonextrakt a der Schilddrüse.
Abb. 5. Gruppe e: Acetonextrakt b der Schilddrüse.
Abb. 6. Gruppe f: Entfettete Trockensubstanz der Schilddrüse.
Abb. 7—12. Versuch I. 45tägige Rana-temporaria-Kaulquappen. Photographiert am 2. V.
Abb. 7. Gruppe a: Kontrolle.
Abb. 8. Gruppe b: Toluolextrakt der Schilddrüse.
Abb. 9. Gruppe c: Alkoholextrakt der Schilddrüse.
Abb. 10. Gruppe d: Acetonextrakt a der Schilddrüse.
Abb. 11. Gruppe e: Acetonextrakt b der Schilddrüse.
Abb. 12. Gruppe f: Entfettete Trockensubstanz der Schilddrüse.



Abb. 13—15. Versuch I. 81tägige Kaulquappen nach ihrem Entwicklungsstand am 7. VI. 16, übereinstimmend bei etwa 5facher Vergrößerung gezeichnet.

Abb. 13. Gruppe b: Toluolextrakt.

Abb. 14. Gruppe c: Alkoholextrakt.

Abb. 15. Gruppe e: Acetonextrakt b.

Abb. 16. Ventralansicht einer am 5. VI. fixierten Larve von Gruppe b (Toluolextrakt) des Versuches I. (Die Figg. 16—19 sind übereinstimmend bei etwa 4facher Vergrößerung gezeichnet.)

Abb. 17. Desgleichen von Gruppe c (Alkoholextrakt).

Abb. 18. Desgleichen von Gruppe e (Acetonextrakt b).

Abb. 19a und b. Versuch I. Gruppe f (entfettete Schilddrüsentrockensubstanz). Zwei am 1. V. fixierte Tiere bei gleicher Vergrößerung wie Fig. 13—15. Alter der Tiere: 44 Tage.

Abb. 20. Versuch I. Eingeweide eines am 10. IV. fixierten Tieres der Gruppe f (entfettete Schilddrüsentrockensubstanz). Alter des Tieres: 23 Tage. Vergrößerung 8—9fach.

Abb. 21. Versuch I. Gruppe c (Alkoholextrakt). Photographiert am 17. VI. in natürlicher Größe. Alter der Tiere: 91 Tage.

Abb. 22. Versuch I. Gruppe e (Acetonextrakt b). Photographiert am 17. VI. in natürlicher Größe. Alter der Tiere: 91 Tage.

Abb. 23—25. Versuch II. 28tägige Rana-temporaria-Kaulquappen. Photographiert am 15. IV. 16. Versuchsbeginn am 5. IV. 16.

Abb. 23. Gruppe a: Kontrolle.

Abb. 24. Gruppe b: Jodothyrin.

Abb. 25. Gruppe c: Dialysat der entfetteten Schilddrüsentrockensubstanz. (Dialysator: zuerst Fischblasenkondom, später Kollodiumsack.)

Abb. 26 und 27. Versuch II. Gruppe c: Thyreoideadialysat. Larve in Rücken- und Bauchansicht. Fixiert am 3. VI.

Abb. 28—30. Versuch III. 47tägige Rana-temporaria-Kaulquappen. Photographiert am 4. V. 16. Versuchsbeginn am 12. IV. 16.

Abb. 28. Gruppe a: Kontrolle.

Abb. 29. Gruppe b: Dialysat von entfetteter Schilddrüsentrockensubstanz. (Dialysator: Kollodiumsack.)

Abb. 30. Gruppe c: Frischer, mittels Äther-Chloroformdämpfen im Vakuum erhaltener Schilddrüsenextrakt.

Abb. 31—35: Versuch V. 49tägige Rana-temporaria-Larven. Photographiert am 6. V. 16. Versuchsbeginn am 1. V. 16.

Abb. 31. Gruppe a: Kontrolle.

Abb. 32. Gruppe b: Entfettete Thyreoideatrockensubstanz.

Abb. 33. Gruppe c: Getrocknetes Thyreoideadialysat. (Dialysator: Kollodiumhülle.)

Abb. 34. Gruppe d: Entfettete Thyreoideatrockensubstanz nach 8tägiger Dialyse und nachheriger Koagulation durch Alkohol.

Abb. 35. Gruppe g: Jodothyrin.

Abb. 36—40. Versuch IV. 29tägige Rana-temporaria-Larven. Photographiert am 22. IV. 16. Versuchsbeginn am 9. IV. 16.

Abb. 36. Gruppe a: Kontrolle.

Abb. 37. Gruppe b: Ultrafiltrat aus dem wässerigen Extrakt entfetteter Schilddrüsensubstanz.

Abb. 38. Gruppe c: Ultrafiltrat aus dem wässerigen Extrakt frischer Schilddrüsen.



Abb. 39. Gruppe d: Enteiweißter wässeriger Extrakt von frischer Schilddrüsensubstanz (Enteiweißung durch Gerbsäure).

Abb. 40. Gruppe e: Wässeriger Extrakt von entfetteter Schilddrüsensubstanz.

Abb. 41—42. Versuch VI. 60tägige Kaulquappen. Photographiert am 23. V.

Abb. 41. Gruppe a: Kontrolle. Das Äußere der Larven von Gruppe b, c und d stimmt damit völlig überein.

Abb. 42. Gruppe e: Wässeriger Schilddrüsenextrakt.

Abb. 43—58. Versuch VII. 22tägige Rana-temporaria-Kaulquappen. Photographiert am 22. IV. 16. Versuchsbeginn 13. IV. 16.

Abb. 43. Gruppe a: Kontrolle.

Abb. 44. Gruppe b: Dialysat eines wässerigen Extraktes frischer Schilddrüsen durch Kollodiumhülle.

Abb. 45. Gruppe c: Dialysat eines wässerigen Extraktes entfetteter Schilddrüsen durch Kollodiumhülle.

Abb. 46. Gruppe d: Dialysierter wässeriger Extrakt aus entfetteten Schilddrüsen.

Abb. 47. Gruppe e: Dialysat eines wässerigen Extraktes frischer Schilddrüsen durch Pergament.

Abb. 48. Gruppe f: Dialysat eines wässerigen Extraktes aus frischen Schilddrüsen durch Schweinsblase.

Abb. 49. Gruppe g: Dialysat eines wässerigen Extraktes aus frischen Schilddrüsen durch Schafblinddarm.

Abb. 50. Gruppe h: Jodthyreoglobulin.

Abb. 51. Gruppe i: Nucleoproteid des Thyreoidea.

Abb. 52. Gruppe k: Enteiweißter wässeriger Extrakt aus frischer Schilddrüse.

Abb. 53. Gruppe l: Mit Schwefelsäure hydrolysierte Schilddrüsensubstanz.

Abb. 54. Gruppe m: Projodothyrin.

Abb. 55. Gruppe n: Schilddrüsenpeptone (Schwefelsäurehydrolyse, methylalkoholunlöslicher Teil).

Abb. 56. Gruppe o: Schilddrüsenpeptone (Schwefelsäurehydrolyse, methylalkoholunlöslicher Teil).

Abb. 57. Gruppe p: Durch Barytwasser hydrolysierte und durch Kollodiummembran dialysierte Schilddrüsensubstanz.

Abb. 58. Gruppe q: Durch Barytwasser hydrolysierte Schilddrüsensubstanz, Rückstand nach Dialyse.

Abb. 59—64. Versuch VII. Rana-temporaria-Fröschchen, in fixiertem Zustand photographiert.

Abb. 59. Gruppe d: Nicht dialysierbarer Teil eines wässerigen Extraktes aus entfetteten Schilddrüsen (Dialysator: Kollodiummembran).

Abb. 60. Gruppe h: Jodthyreoglobulin.

Abb. 61. Gruppe i: Nucleoproteid der Thyreoidea.

Abb. 62. Gruppe c: Dialysat eines wässerigen Extraktes aus entfetteten Schilddrüsen (Kollodiummembran).

Abb. 63. Gruppe o: Schilddrüsenpeptone (gewonnen durch Schwefelsäurehydrolyse).

Abb. 64. Gruppe p: Schilddrüsenpeptone (gewonnen durch Hydrolyse mit Barytwasser).

Abb. 65—67. Versuch VIII. Rana-temporaria-Fröschchen. Die Photographien sind nach den fixierten Tieren hergestellt.

Abb. 65. Gruppe d: Dialysat eines wässerigen Extraktes frischer Schilddrüsen durch Pergament.

Abb. 66. Gruppe f: Jodthyreoglobulin: 0,00 001% Lösung.

Abb. 67. Gruppe h: Jodothyrin: 0,00 000 05% Lösung.



Abb. 68—70. Versuch IX. Bufo-vulgaris-Larven. Versuchsbeginn 1. VI. 16. Photographiert am 15. VI. 16.

Abb. 68. Gruppe a: Kontrolle.

Abb. 69. Gruppe b: Jodiertes Serumalbumin.

Abb. 70. Gruppe c: Entfettete Thymustrockensubstanz.

Abb. 71—75. Versuch XIII. Bufo-vulgaris-Larven. Versuchsbeginn 9. VII. 16. Photographiert am 16. VII. 16.

Abb. 71. Gruppe a: Kontrolle.

Abb. 72. Gruppe c: Dialysat von hydrolysierter Schilddrüsensubstanz (Hydrolyse mit Barytwasser).

Abb. 73. Gruppe f: Jodthyreoglobulin.

Abb. 74. Gruppe i: Jodothyrin.

Abb. 75. Gruppe k: Jodothyrinrückstand nach Hydrolyse mit Barytwasser.

Abb. 76—83. Versuch XIV. Rana-temporaria-Kaulquappen. Versuchsbeginn 14. IV. 16. Photographiert am 7. VI. 16.

Abb. 76. Gruppe a: Kontrolle.

Abb. 77. Gruppe b: Thymusacetonextrakt a (bei Zimmertemperatur gewonnen).

Abb. 78. Gruppe c: Thymusacetonextrakt b (durch Kochen extrahiert).

Abb. 79. Gruppe d: Petroläther- und Toluolextrakt.

Abb. 80. Gruppe e: Alkoholextrakt.

Abb. 81. Gruppe f: Dialysat der entfetteten Thymussubstanz.

Abb. 82. Gruppe g: Extraktrückstand nach Dialyse.

Abb. 83. Gruppe h: Entfettete, getrocknete Thymussubstanz (nicht dialysiert).

Abb. 84. Rana-temporaria-Larven nach zweimaliger Fütterung mit 0,7 g Schilddrüsenpeptonen (gewonnen durch Hydrolyse mit Bariumhydroxyd). Die Tiere sind mit dem gleichen Präparat wie die Larven der Gruppe p des Versuches VII gefüttert. (Vgl. Abb. 57 und 64.) Der Unterschied beruht nur auf der Höhe der Dosierung (bei Versuch VII im ganzen 0,2 g, bei den vorliegenden Larven 1,4 g).

Abb. 85. Rana-temporaria-Larve nach zweimaliger Fütterung mit 0,5 g entfetteter Thyreoideatrockensubstanz. 10 Tage nach Versuchsbeginn.

Abb. 86. Ebenso. Man beachte die Verkürzung des Kopfes; die Mißbildung des Maules, die Reduktion des ventralen Flossensaumes und des Kloakenrohres (vgl. damit Abb. 91).

Abb. 87. Maul einer mittelgroßen typischen Rana-temporaria-Larve (Kontrolllarve zu Abb. 88 und 89). Auf Ober- und Unterlippe sieht man eine bestimmte Anzahl von Epithelleisten, welche mit zahlreichen Hornhäkchen besetzt sind. In beiden Mundwinkeln und um die Unterlippe stehen zahlreiche Papillen. In der Tiefe der Mundöffnung sieht man die scharfgezähnten Hornkiefer.

Abb. 88. Maul einer gleich alten Rana-temporaria-Larve, welche auf dem Blastomerenstadium mit einer Jodothyrinlösung behandelt worden ist. Die Larve zeigt mittelstarke Jodothyrinerscheinungen. Die Lippen sind stark verschmälert, die Hornhäkchen sind völlig resorbiert. Auch die Papillen sind stark reduziert. Von den Hornkiefern sind nur mehr ganz geringe Reste sichtbar.

Abb. 89. Maul einer gleich alten Rana-temporaria-Larve, welche wie die in Abb. 88 abgebildete auf dem Blastomerenstadium mit einer Jodothyrinlösung behandelt worden ist. Die Larve zeigt starke Jodothyrinerscheinungen. Die Lippen sind völlig resorbiert, von den Papillen sind nur noch ganz spärliche Reste in den beiden Mundwinkeln sichtbar, Hornhäkchen und Hornkiefer sind völlig verschwunden. Oberkiefer- und Unterkiefer-



knorpel zeigen starke Verbiegungen. Die nächstfolgenden Stadien sieht man in Abb. 93 und endlich 86. (Abb. 87, 88 und 89 sind bei gleicher Vergrößerung gezeichnet.)

Abb. 90. Rana-temporaria-Larve nach zweimaliger Fütterung mit 0,5 g entfetteter Thyreoideatrockensubstanz. 7 Tage nach Versuchsbeginn.

Abb. 91. Hintere Extremitätenanlage bei einer mittleren typischen Rana-temporaria-Larve (dasselbe Tier wie Abb. 87).

Abb. 92. Hintere Extremitätenanlage bei einer gleich alten Larve, welche auf dem Blastomerenstadium mit einer Jodothyrinlösung behandelt wurde (gleiches Tier wie in Abb 88). Die stummelartige Extremitätenanlage steht abduziert und läßt zwischen Ober- und Unterschenkel eine leichte Knickung erkennen. Man achte auch auf den Unterschied in der Ausbildung der ventralen Schwanzflosse. (Abb. 91 und 92 sind bei gleicher Vergrößerung gezeichnet.)

Abb. 93. 19 Tage alte Rana-temporaria-Larve, welche auf dem Gastrulastadium mit einer 0,02 proz. Jodothyrinlösung behandelt worden ist. Bei dem Tier ist der linke vordere Extremitätenstummel durchbrochen. Aus dem geöffneten Maul sieht man deutlich die Zunge vorstehen. Die Darmspirale ist sehr stark reduziert, die Magenblase ist gut ausgebildet. Die Leber ist sehr klein.

Die Abb. 13—20, 26, 27, 85—93 wurden mit Hilfe des binokularen Mikroskopes und des Abbeschen Prismas von Fräulein B. Neresheimer gezeichnet. Die übrigen Figuren habe ich mit einem Zeißschen Tessar in natürlicher Größe photographiert.



(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Göttingen.
[Direktor: Prof. Dr. W. Heubner].)

Das schlagend überlebende Herzstreifenpräparat. I.

Methodik und vorläufige Beobachtungen.

Von

S. Loewe.

Mit 1 Textabbildung und 10 Kurven.

1.

In physiologischen Salzlösungen von passender Temperatur überlebende Herzmuskelstreifen erscheinen als die geeigneten Versuchsobjekte, um über mancherlei physiologische und pharmakologische Fragen der Herztätigkeit Aufschlüsse zu geben: sie lassen eine Vereinfachung des zu prüfenden Gebildes erwarten, das in seiner Gesamtheit durch nervöse wie mechanische Kompliziertheit den Einblick erschwert. Sie gestatten zunächst die Umwandlung des Hohlmuskels in einen Längsmuskel und damit die unmittelbare Anwendung der durchsichtigeren Versuchsanordnungen, die für diese ausgearbeitet sind, auf den Herzmuskel. Ferner bieten Vergleiche von Herzmuskelstreifen aus ganglienreichen und ganglienarmen Herzteilen Aussicht, die Bedeutung der nervösen Teilapparate des Herzens näher zu ermitteln. Das „Mitüberleben" der spontanen Schlagtätigkeit war von solchen ausgeschnittenen Herzstreifen kaum zu erwarten: gerade wegen deren Fortfall konnten sie geeignet sein, eine Trennung zwischen Tonus und Contractilität vorzunehmen. Zu Studien über die Tonusfunktion waren demgemäß anfangs die Untersuchungen an überlebenden Herzmuskelstreifen von mir in Aussicht genommen.

Um so überraschender war daher die Beobachtung, daß solche isolierte Herzstreifen unter geeigneten Bedingungen verhältnismäßig leicht ihre spontane Schlagtätigkeit aufrechterhalten oder wiedergewinnen. Diese Beobachtung, noch bemerkenswerter gestaltet durch die weitere Feststellung, daß der Gangliengehalt der Herzstreifen für die Beibehaltung der spontanen rhythmischen Schlagfähigkeit gleichgültig ist, macht die Versuchsmethode zu Untersuchungen geeignet, die über jenen ursprünglichen Plan bedeutend hinausgehen.



In der Literatur finden sich kaum Hinweise auf die Verwertbarkeit isolierter Herzteile zu exakten Untersuchungen, geschweige denn Versuchsergebnisse an derartigen Objekten. Das wenige, was sie darüber aufweist, ist in der folgenden Mitteilung von Harries[1]) zusammengestellt. Es erschöpft sich im wesentlichen in den Forschungen Gaskells, die sich auf ein ausgewähltes Versuchsobjekt, die Herzspitze der Schildkröte, beschränkten und, diese als ausnahmsweise geeignet heraushebend, die Erwartungen, die auf derartige Überlebeversuche mit Herzstreifen anderer Tierarten zu setzen waren, sehr niedrig zu halten allen Anlaß gaben.

Im folgenden berichte ich vorläufig kurz über meine Methode und mit ihr erzielte Beobachtungen. Eingehendere Versuche sind, soweit es die Kriegsverhältnisse gestatten, im Gange. Eine der einer Bearbeitung zugänglich gewordenen Einzelfragen findet sich bereits in den anschließend mitgeteilten Untersuchungen von Harries verfolgt.

2.

Die Muskelstreifen werden dem ausgeschnittenen Herzen des frisch getöteten Tieres durch scharfen Scherenschlag entnommen und in der für glatte Muskelstreifen üblichen Weise zwischen zwei Federklammern in Lockescher Lösung ausgespannt. Lösung und Muskelstreifen befinden sich in einem Glasbecher, der am Boden in ein Ableitungsrohr zum Aushebern des Inhalts ausläuft. Die Sauerstoffdurchperlung erfolgt durch das am unteren Knie mit einer feinen Öffnung (*f*) versehene Glasrohr (Abb. 1 *e*), das zur Fixierung der unteren Federklammer dient.

Für den Säugerherzstreifen ist außer dem Ersatz der in dieser Versuchsanordnung beim Froschherzstreifen benutzten kaltblüterisotonischen Lösung durch säugerisotonische Lockelösung konstante Temperatur von etwa 39° C erforderlich. Sie wurde am einfachsten durch Einsenken des Organgefäßes in ein größeres, durch einen Coehnschen Heizwiderstand[2]) erwärmtes Becherglas erzielt. Diese sehr handlichen, nach Coehns Angaben (von der Firma Ruhstrat - Göttingen) hergestellten elektrischen Heizvorrichtungen bestehen aus einer mit geringem Stromverbrauch arbeitenden Widerstandsspirale, die in höchst zweckmäßiger Weise in ein Quarzrohr von 20 cm Länge und 16 mm Durchmesser eingeschlossen ist.

Häufig benutzte ich für die Säugerherzstreifen einen kompendiöseren, heizbaren Glasbecher, der sich mir bereits für Versuche an überlebenden Organen mit glatter Muskulatur bewährt hat. Sein Bau geht aus Abb. 1 hervor.

[1]) Diese Zeitschrift S. 301.
[2]) Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. **43**, 883. 1910.



Von den beiden durch die Rohrverbindungen c und d kommunizierenden Glasgefäßen a und b dient a zur Aufnahme des Winkelrohrs e (dessen Öffnung f in der oben beschriebenen Apparatur für den Froschherzstreifen der Sauerstoffzuleitung dient). Bei der abgebildeten Versuchsanordnung trägt e den zwischen den beiden Federklammern g und h ausgespannten Muskelstreifen; der Faden i stellt die Verbindung zum Schreibhebel her. Das Gefäß b trägt den wesentlichsten Bestandteil der Einrichtung, den Heizstab. Diesen habe ich mir nach dem Vorbild des oben beschriebenen Heizwiderstands in wesentlich kleinerer und handlicherer Form herstellen lassen. Der ganze Widerstand ist von einem Quarzreagensglas von 10 cm Länge und 11 mm Durchmesser umschlossen. Er ist durch Gummiring luftdicht in b eingesenkt. Die Umspülungslösung, die in b den Spiegel n, in a den Spiegel o einnimmt und dann je nach dem Fassungsvermögen der Gefäße ein Volumen von 50 oder 100 ccm besitzt, kann durch das Heberrohr l abgesaugt werden.

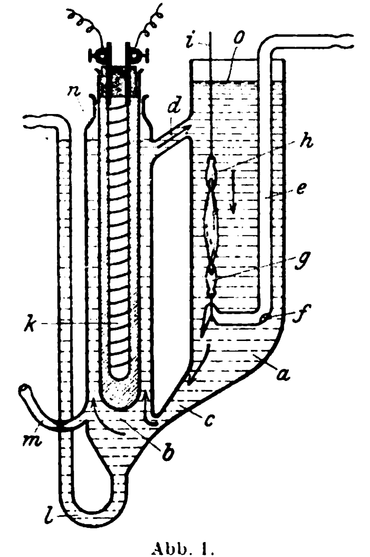


Abb. 1.

Durch die Anordnung des Apparates wird bereits bei Erwärmung des leicht konstant einstellbaren Heizwiderstandes eine ständige Zirkulation in der Richtung der Pfeile erzielt; sie wird noch beschleunigt durch die in dem Zuleitungsrohr m eintretenden, zum Aufsteigen in b und zum Durchtritt durch d gezwungenen Sauerstoffperlen. Durch diese automatische Rührung ist eine sonst ohne Rühreinrichtung niemals zu erzielende Temperaturkonstanz in allen Höhen des Muskelstreifens gesichert.

3.

Die **Lebensdauer** der in dieser Versuchsanordnung arbeitenden Herzstreifen ist sehr beträchtlich. Ein physiologisches Maximum der Überlebezeit konnte bisher noch nicht bestimmt werden, weil alle bisher untersuchten Streifen in pharmakologischen Versuchen Verwendung gefunden haben und somit durch Gifteinwirkung geschädigt waren. Im allgemeinen hat sich ein Überleben der Schlagtätigkeit für 2 Stunden leicht erzielen lassen, in einer größeren Reihe von Versuchen wurden auch, und zwar zum Teil trotz außerordentlich hoher Giftdosen, Überlebezeiten über 3, ja über 5 Stunden erzielt. Diese Zeitangaben beziehen sich nur auf die Lebensdauer des schlagenden Herzstreifens. Streifen mit fehlender oder erloschener Schlagfähigkeit bewahren ihre



Lebensfähigkeit, gemessen an der Erregbarkeit durch mechaninischen Dehnungsreiz, noch wesentlich länger.

Die **rhythmische Schlagtätigkeit** tritt bei der Mehrzahl der Streifen nicht unmittelbar nach der Entnahme und Einspannung zutage. Meist bedarf es eines längeren oder kürzeren Aufenthalts in der Badflüssigkeit, ehe die beim Einspannen erloschene Schlagtätigkeit wiederauftritt. Dieser Ruhezustand wechselt zwischen wenigen Minuten und mehreren Stunden. Oft beginnt dann die Funktion spontan mit zunächst noch vereinzelten Schlägen, manchmal geht sie schnell in gruppenweise unterbrochene oder kontinuierliche rhythmische Funktion über, nicht selten nach einem Zwischenstadium, in welchem entweder gänzlich ungeregelte Arhythmie oder eine alternierende, durch Schlaggruppen von je zwei oder drei Kontraktionen und Schlagpausen von der Dauer eines oder zweier Schläge gekennzeichnete Allorhythmie herrscht. Die Länge dieser „Erholungszeit" ist in ihren Bedingungen noch ziemlich unübersehbar, doch scheint es, als ob Muskelstreifen aus tieferen Kammerteilen sich langsamer zur Schlagtätigkeit erholen, höher belegene, also ganglienreichere Kammerringe oder Längsmuskelstreifen, die sich über die Atrioventrikulargrenze hinaus oder gar bis tief in die Vorhöfe hinein erstrecken, schneller.

Durch **äußere Einwirkungen** kann diese Erholungszeit wesentlich abgekürzt werden, manchmal scheint eine Erholung überhaupt nur unter deren Einfluß zustande kommen zu können. An erster Stelle steht unter diesen Einwirkungen der einfache, unter Umständen in kürzeren Zeitabständen zwischen 1 und 5 Minuten wiederholte Dehnungsreiz, an zweiter Stelle der in der folgenden Mitteilung genauer beschriebene Wiederbelebungsreiz durch niedrige Adrenalingaben. In die Reihe dieser Einwirkungen scheint auch der von mir bisher noch nicht näher studierte rhythmisch wiederholte elektrische Reiz zu gehören, mit dem Gaskell seine Schildkrötenherzspitzen zur Schlagtätigkeit wieder belebte, wobei gleichfalls meist eine längere Latenzzeit auftrat.

Die Art der Schlagtätigkeit der überlebenden Herzstreifen ist wechselnd. Dies gilt bereits von der **Frequenz**. Besonders in den Anfangsstadien der Erholung sind manchmal lange Phasen einer besonders niedrigen Frequenz eingeschaltet. Aber auch für die Dauer ist die Erreichung hoher Frequenzen der überaus seltenere Fall. Meist bewegt sich die Frequenz zwischen 15 und 30 Schlägen in der Minute, nicht selten ist sie auch noch niedriger.

Während die Neigung zur Rhythmizität der Schlagtätigkeit sehr groß ist und selbst bei unvollkommen erholten oder geschädigten Herzstreifen, auch wenn dieselben tiefen, ganglienarmen Kammerteilen entstammen, zum mindesten in Gestalt der Allorhythmie zutage tritt, wie sie oben als häufigere Erscheinung der „Erholungs"phase erwähnt



wurde, scheint das Zustandekommen kontinuierlicher, auch für längere Zeiträume ganz ununterbrochener Schlagfunktion schwieriger zu sein. In der Mehrzahl der Fälle verläuft die Schlagtätigkeit gruppenweise unterbrochen, d. h. unter dem Bilde der **Lucianischen Perioden.** Allerdings finden sich immer wieder Herzstreifen, die von der Neigung zur Gruppenbildung frei sind und kontinuierlich schlagen. Ob die Neigung zur Gruppenbildung oder zur Schlagkontinuität überwiegt, läßt sich nach den bisherigen Erfahrungen nicht vorausbestimmen. Im Gegenteil zeigt mein Versuchsmaterial bereits jetzt, daß die bisher von physiologischen Untersuchern am Gesamtherzen formulierten Bedingungen für das Zustandekommen der Lucianischen Perioden nicht maßgeblich sind. Weder der Schädigungsgrad noch der Gangliengehalt des Streifens sind mit dem Auftreten der Gruppenbildung in Zusammenhang zu bringen. Insbesondere ist Sauerstoffmangel, der sich in der physiologischen Literatur recht übereinstimmend als Ursache der Gruppenbildung bezeichnet findet, wie in der folgenden Mitteilung (S. 301 ff.) ausführlicher gezeigt wird, keinesfalls als ausschlaggebende Bedingung anzusehen. Häufig habe ich Froschherzstreifen ohne Sauerstoffversorgung stundenlang schlagend überleben sehen; auch unter diesen sauerstoffarm überlebenden Streifen waren solche mit ununterbrochener Schlagtätigkeit neben anderen mit Gruppenbildung vertreten.

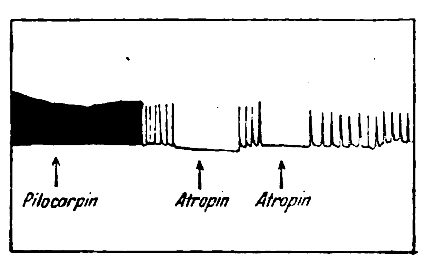
Auch für die **Treppenbildung** (vgl. die Mitteilung von Harries, S. 301 ff.) haben sich die Bedingungen noch nicht eindeutig ermitteln lassen. Der häufigste Fall ist die ansteigende Treppe, wie sie z. B. in der Kurve 5, S. 296, als Anfangserscheinung im Beginn ununterbrochener Schlagtätigkeit, in den Kurven 5, S. 296, u. 6, S. 297, als regelmäßig im Beginn jeder Schlagperiode wiederkehrende Begleiterscheinung bei der Gruppenbildung zum Ausdruck kommt.

Der **Belastung** wurde stets Aufmerksamkeit geschenkt. Als maßgebliche Bedingung für irgendeine der zuletzt erörterten Erscheinungen kann sie nicht bezeichnet werden. Dagegen ist ihre Bemessung wichtig sowohl für die „Länge der Erholungszeit", wie auch für die Frequenz und vor allem für die Ausschlagsgröße der Streifentätigkeit. Für alle diese Erscheinungen gibt es ein bei recht hoher Belastung liegendes Optimum, dessen Ermittlung eingehenderem Studium vorbehalten bleiben muß. Besonders häufig gelingt es, kraftlos (beurteilbar nach dem starken Einfluß der Reibung des Schreibhebels an der berußten Trommel) und mit geringem Ausschlag arbeitende Streifen durch Steigerung der Belastung (Größenordnung ungefähr 1 g) zu kräftiger und weitausholender Kontraktion (20 mm und mehr bei etwa achtfacher Hebelvergrößerung) anzuregen.

Über dem Studium der, wie eingangs erwähnt, unerwartet zur Be-

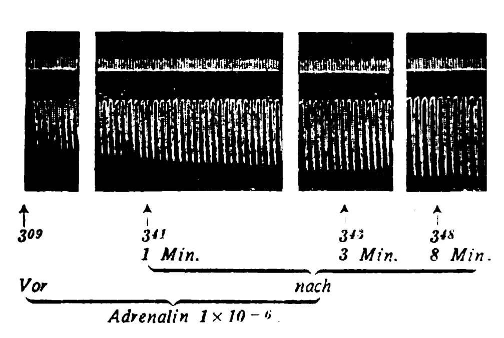


obachtung gekommenen Schlagtätigkeit wurden bisher die Ermittlungen über die Tonusfunktion des schlaglos überlebenden Herzstreifens, die das ursprüngliche Ziel darstellten, einigermaßen vernachlässigt. Soweit ihr Augenmerk geschenkt wurde, sind Tonusschwankungen beim schlaglos überlebenden Streifen ebenso selten wie Veränderungen des diastolischen Grundtonus beim schlagenden Streifen. Nur bei beträchtlicherer Belastung kann an den schlaglosen Streifen zuweilen ein sehr langsames, ganz allmähliches Absinken des Tonus beobachtet werden. Ein Umstand, der, ebenso wie die Steigerung der Schlaggröße durch die Belastung, mit den Erfahrungen am Organ in vivo oder am isolierten Gesamtherzen gut übereinzustimmen scheint: denn wie dort durch Steigerung der Kammerfüllung die Systole ausgiebiger gestaltet werden kann, so spricht ja auch manches dafür, daß die diastolische Erschlaffung des normalen Herzens bereits bis nahe an die unterste Grenze des Tonus heranreicht.



Kurve 1. Esculentenherzstreifen unter Pilocarpin und Atropin.

Die vorstehend berichteten Beobachtungen erstrecken sich durchwegs auf Kaltblüterherzen. Alle Versuche sind mit Herzstreifen von Rana esculenta, dem einzigen uns augenblicklich zugänglichen Froschmaterial angestellt. Über das **Warmblüterherz** verfüge ich bisher nur über einige wenige Beobachtungen, da ich eine Prüfung zurückgestellt habe, bis die Grundtatsachen an dem zugänglicheren Material des Froschherzens eindeutig ermittelt sind. Die wenigen Versuche am Warmblüterherzen haben aber bereits gezeigt, daß die Methodik auch an ihm anwendbar ist. Es gelingt zwar wesentlich schwerer als am Kaltblüterherzen, schlagende Herzstreifen für die Einspannung in den oben geschilderten Apparat zu gewinnen, noch schwerer, Warmblüterherzstreifen mit erloschener Schlagtätigkeit wieder zur rhythmischen Funktion zu erwecken. Doch handelt es sich, wie der unten wiederzugebende Adrenalinversuch (Kurve 4, S. 295) am Kaninchenherzstreifen beweist, nur um quantitative Unterschiede, nicht um eine grundsätzliche Abweichung. Auch der im unten berichteten Versuch verwendete Kaninchenherz-

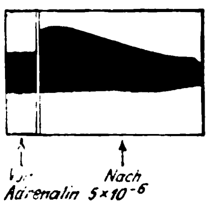


Kurve 2. R. esculenta, tiefer Kammerringstreifen.

streifen entstammt einem tiefen, also als ganglienarm zu bezeichnenden Teil der Kammer. Trotz dieses Mangels an nervösen Zentralapparaten gewann der Streifen ziemlich rasch die rhythmische Schlagfähigkeit wieder, die er für längere Zeit kontinuierlich, also ohne Neigung zu Gruppenbildung beibehielt. Soweit sich die Verhältnisse bisher übersehen lassen, scheint einem schwachen Adrenalingehalt der Umspülungslösung eine besondere Bedeutung für die Erhaltung der Schlagtätigkeit beim Warmblütermuskelstreifen zuzukommen.

4.

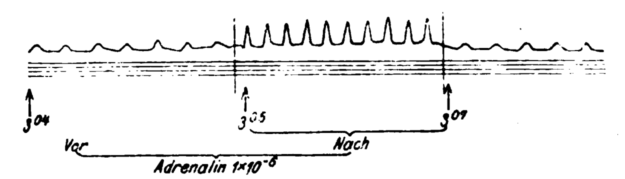
Über das Verhalten der isolierten Herzmuskelstreifen gegen **pharmakologische Einflüsse** geben die nachfolgenden Beispiele vorläufiger Beobachtungen Aufschluß:



Kurve 3. R. esculenta, tiefer Kammerringstreifen.

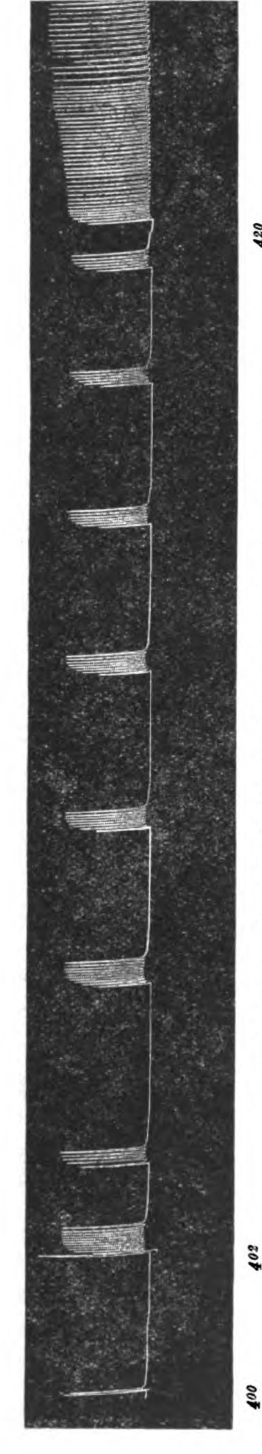
a) Gegen die nach der herrschenden Anschauung an den Endigungen des Parasympathicus angreifenden Alkaloide verhält sich der schlagend überlebende Herzstreifen nicht anders als das in toto isolierte Herz. Die vom Esculentenherzstreifen gewonnene Kurve 1 zeigt den typisch hemmenden Einfluß des Pilocarpins auf einen Kammerstreifen sowie die antagonistische Wirkung von Atropingaben.

b) Auch der auf Sympathicusendigungen bezogene Einfluß des Adrenalins fällt selbst an ganglienärmsten Kammerstreifen nicht fort. Gerade der ausgeschnittene Herzstreifen vermag die starke Herzwirkung



Kurve 4. Kaninchen. Tiefer Kammerringstreifen.

der Nebennierensubstanz darzutun. Die Kurve 2 zeigt die außerordentliche Besserung der Schlaggröße durch die recht geringe Adrenalinkonzentration von 1×10^{-6}, die Kurve 3 läßt eine noch ausgeprägtere Beeinflussung der Schlaggröße (ferner auch eine in der Reproduktion nicht zum Ausdruck kommende Frequenzsteigerung) unter einer Adrenalinkonzentration von 5×10^{-5} beobachten. Der unmittelbar „wiederbelebende" Einfluß des Adrenalins auf diese Herzmuskelstreifen wurde bereits eingangs erwähnt; oft genug beginnt ein Streifen mit erloschener Schlagtätigkeit erst nach Adrenalinzusatz zur Badflüssigkeit seine Schlagfunktion wiederaufzunehmen, die dann stundenlang aufrechterhalten wird. Allerdings ist gerade dieser wiederbelebende Einfluß des Adrenalins nicht unbegrenzt: zwar erholen sich Streifen, deren Schlag-



Kurve 5. Versuch 3. 29. VIII. 17. Froschherz; Ringmuskelstreifen aus der Kammer. 12^{00} a. m. entnommen. Nach allmählicher Erholung in Perioden schlagend. Der seit 4^{00} p. m. nach Wechsel der Badflüssigkeit nicht mehr schlagende Streifen wird 4^{02} durch Dehnungsreiz zum Schlagen gebracht. 4^{20} Digipuratum 5×10^{-4}. Gesamtschlagdauer > 5 Std. Stillstand nach häufigen Digitalisgaben.

tätigkeit nach stundenlangem Versuch erlahmt ist, nicht selten wieder unter Adrenalinzusatz, oft genug wird aber, wenn Adrenalin in solchen Fällen bereits versagt hat, ein mechanischer Dehnungsreiz noch wirksam gefunden.

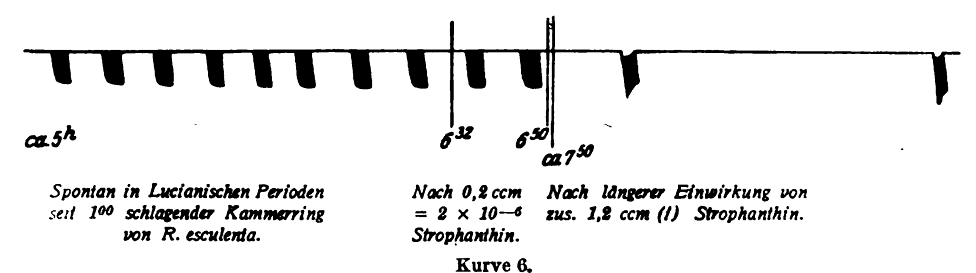
Die wiederbelebende und leistungssteigernde Wirkung des Adrenalins läßt sich besonders deutlich an tiefen Kammerstreifen aus dem Warmblüterherzen demonstrieren. Kurve 4 zeigt einen derartigen Ringstreifen vom Kaninchenherzen vor und nach Zusatz von Adrenalin in einer Konzentration von 1×10^{-6}. Bei der schwachen Schlagleistung dieses Säugerherzstreifens tritt die Frequenzvermehrung und Steigerung der Schlaggröße durch Adrenalin besonders hervor, letztere beträgt ein Mehrfaches der normalen Schlagleistung. Wenn am Säugerherzstreifen, wie dies die Zeitangaben der Kurve 4 dartun, die Flüchtigkeit der Adrenalinwirkung besonders stark in Erscheinung tritt, so ist er doch darum besonders geeignet, den Belebungseinfluß des Adrenalins zu zeigen; das Bild der Adrenalinwirkung, welches die Kurve 4 demonstriert, läßt sich an ihm in beinahe beliebiger Wiederholung immer wieder hervorrufen, um so deutlicher, je näher die Schlagtätigkeit dem Erlöschen ist.

Die Unabhängigkeit vom Ganglienreichtum des Herzstreifens auf der einen Seite, die wechselnde Empfindlichkeit der Herzstreifen für die verschiedenen Adrenalinkonzentrationen andererseits geben zu einer Reihe von Fragen Anlaß, die ich als erste unter der großen Zahl der pharmakologischen Aufgaben, die für den ausgeschnittenen Herzstreifen bereitliegen, zum Anlaß einer eingehenderen Bearbeitung genommen habe. Diesen ersten Fragen ist die folgende Mitteilung von Harries gewidmet.

c) Besonders wichtige Schlüsse scheint

die nähere Bearbeitung der Herzstreifenreaktion auf die Körper der Digitalisgruppe zu versprechen. Das geht aus den vorläufigen Versuchen mit Digitaliskörpern hervor. Bei der naheliegenden Voraussetzung, daß die durch die hier berichtete Methode einer Prüfung zugänglich gewordenen entnervten oder wenigstens von nervösen Zentralapparaten befreiten Kammerstreifen den im allgemeinen auf die nervösen Teilapparate des Herzens projizierten pharmakologischen Einflüssen nicht mehr zugänglich seien, wäre mit einer Wirkungslosigkeit der sympathico- oder parasympathicomimetischen Substanzen gewiß von vornherein zu rechnen gewesen. Das Ausbleiben einer Pilocarpin, Atropin- oder Adrenalinwirkung hätte nicht übermäßig überrascht.

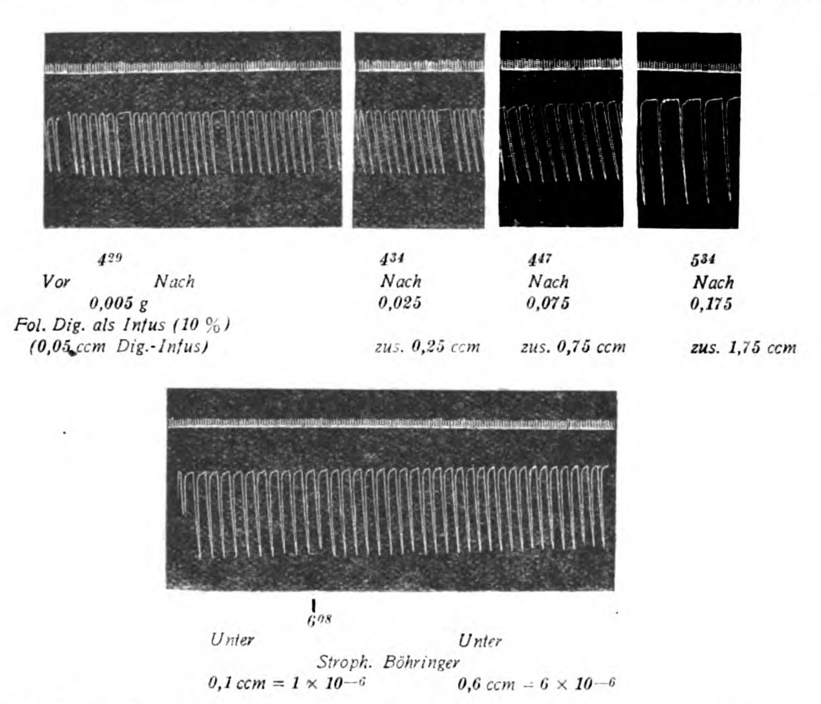
Stellt doch eigentlich die Ansprechbarkeit dieser Herzstreifen auf die genannten Gifte das unerwartetere Ergebnis dar, das darum zu be-



Kurve 6.
Derselbe Herzstreifen schlägt auch 9³⁰, also > 8 Stunden nach Beginn, ca. 8 Stunden nach ständiger Einwirkung der hohen Strophanthindosis noch in Lucianischen Perioden von wenig abgeänderter Form. (Die diast. Tonuserhöhung ist eine Spur ausgeprägter!)

sonderen anatomischen und physiologischen Betrachtungen Ausgangspunkt wird. Gerade die Digitaliskörper aber werden in ihrer Herzwirkung auf einen so peripheren, muskulären Angriffspunkt projiziert, daß ihr Versagen am ausgeschnittenen Herzmuskelstreifen außer dem Bereich jeder Erwartung lag. In der Tat sind die Digitalisglykoside auch an den hier untersuchten Herzstreifen nicht wirkungslos. Kurve 5 läßt den Einfluß einer freilich nicht gerade niedrigen Digitaliskonzentration (nach 4^{20}) deutlich hervortreten. Die Digitaliswirkung äußert sich hier im wesentlichen in einer Umwandlung der gruppenweise unterbrochenen in eine kontinuierliche Schlagtätigkeit. Eine noch niedrigere Konzentration, wie sie in der Kurve 6 in Gestalt einer Strophanthinkonzentration von 2×10^{-6} zur Anwendung kam, führt zwar nicht zur Beseitigung der Lucianischen Perioden (deren Regelmäßigkeit in der hier wiedergegebenen Wischkurve besonders deutlich hervortritt), auch nicht einmal zu einer merklichen Abkürzung der Stillstandsperiode, aber doch zu einer unverkennbaren Verlängerung der Schlagperiode. Eine Wirksamkeit ist auch den in Kurve 7 wiedergegebenen Zusätzen eines Digitalisinfuses nicht abzusprechen. Unter dem Einfluß fort-

schreitend steigender Zusätze verschwinden die in der Allorhythmie eines ziemlich regelmäßig ausbleibenden Einzelschlags noch angedeuteten Reste einer Gruppenbildung, indem zunächst die zwischen den Schlagversagern liegenden Schlagzahlen vergrößert werden, bis endlich vollkommene Kontinuität erreicht ist. Ferner äußert sich der Digitaliseinfluß hier auch unverkennbar in einer Steigerung der Schlaggröße, und auch eine dritte Erscheinung, die Abnahme der Frequenz, darf wohl auf den Digitaliseinfluß bezogen werden. Aber als alleraugen-



Kurve 7. (Schlägt insgesamt über 3 Stunden meist regelmäßig ohne Periodenbildung!)

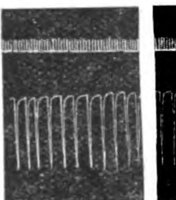
fälligste Erscheinung hat man doch gerade in dieser Kurve 7 die relative *Wirkungslosigkeit* der Digitalis vor Augen. Die hier aufgezählten Digitaliswirkungen kommen an dem Herzstreifen der Kurve 7 erst unter unwahrscheinlich hoher Digitalisbehandlung, bei Anwesenheit von insgesamt 1,75 ccm eines 10proz. (!) Infuses zustande, und viel unerwarteter als die Tatsache einer gewissen Wirksamkeit ist, *daß diese hohe Digitalismenge nicht zu einer Leistungsminderung und zum Absterben des Streifens zu führen vermag.* Dies ist in dem Versuch der Kurve 7 so wenig der Fall, daß der Herzstreifen mehrere Stunden nach Einleitung dieser Digitalisbehandlung noch eine vorzügliche Schlagleistung aufweist, und zwar trotzdem der Digitaliszusatz nicht aus der Badflüssigkeit entfernt worden ist. So zeigt z. B. das letzte

Teilbild der Kurve 7 den Herzstreifen, der insgesamt eine Überlebedauer von mehr als 3 Stunden erreicht hat, wieder mit vermehrter Frequenz schlagend, so daß die Versuchung naheliegt, die vorherige Frequenzverminderung als eine zufällige zu deuten.



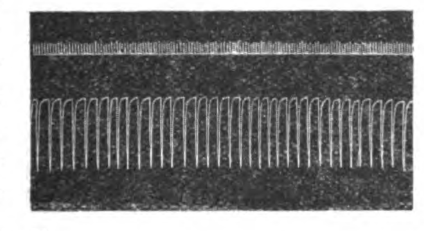
Kurve 8.
R. esculenta, tiefer Kammerringstreifen.

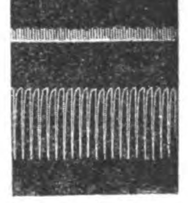
Die relative Wirkungslosigkeit der Digitalisgaben wird letzten Endes auch durch die bereits erwähnte Kurve 5 dargetan. Auch hier ist die Digitalisgabe eine recht beträchtliche, ihre Wirkung, wenn man von der Beseitigung der Gruppenbildung absieht, eine recht mäßige. Die Steigerung der Schlaggröße, die im Verlauf der langen Schlagperiode nach dem Digitaliszusatz hervortritt, wird in ihrer Bedeutung gemindert, wenn man sie als normale Weiterleitung der **Bowditsch**schen Treppe ansieht, die sich über die Gesamtschlagzahl jeder der vorausgegangenen **Lucani**schen Perioden hinwegerstreckt, und die zwar in den letzten Schlägen einer jeden Periode eine Abnahme zeigt, aber doch vielleicht während der Dauer der einzelnen Periode ihre letzten Stufen noch keineswegs erklommen hat. Neben dieser ihrer Genese nach zweifelhaften Schlagvergrößerung kommt dann allmählich eine Abnahme der Frequenz zum Ausdruck, die immerhin der Digitalis zugeschrieben werden kann, schließlich kann man auch andeutungsweise eine Verringerung des diastolischen Tonus finden, besonders ausgeprägt dann, wenn man die diastolische Contractur, welche während jeder der vorausgegangenen Schlagperioden eintritt, zum Vergleich heranzieht. Diese Contractur ist gleich beim zweiten Schlage der Digitalisschlagperiode vermindert und nimmt auch in deren weiterem Verlauf noch spurweise ab. Daß eine derartige diastolische Erschlaffung unter Digitaliseinfluß am Herzstreifen nicht immer, selbst nicht unter niedrigsten Digitalisdosen, in die Erscheinung tritt, darf selbstverständlich auch andererseits nicht ohne weiteres zuungunsten der Digitaliswirksamkeit am vorliegenden Objekt ausgelegt werden.



310 *Vor Helleborein unter Adrenalin 5×10^{-6} (vor 10 Min.) schlagend.* — *314* *Nach Helleborein (312 5×10^{-6}) keine Wirkung. Die fortschreitende Frequenzverbesserung ist unabhängig!*

Kurve 9.





315 *Vor Helleborein* — *321* *Nach Helleborein (317 2×10^{-5})*

Kurve 10.

Denn bereits im vorausgehenden Abschnitt ist der besonderen Tonusverhältnisse der isolierten Herzstreifen Erwähnung geschehen und darauf eingegangen worden, daß auch am nicht mehr schlagenden Herzstreifen eine weitere Tonusminderung mit oder ohne Zuhilfenahme pharmakologischer Einwirkungen nur schwer zur Beobachtung kommt. Greift man zu der Annahme, daß unter den Aufhängebedingungen der vorliegenden Methode von vornherein sehr leicht eine maximal diastolische Stellung des Streifens zustande kommt, so nimmt ein Ausbleiben weiterer diastolischer Tonussenkung also nicht wunder.

Um so augenfälliger bleibt aber, daß bei keiner Digitalisdosis eine systolische Contractur in ausgeprägterem Maße erzeugt wird. Auch hier bleibt freilich noch der Einwand der besonderen Aufhängungs- und Belastungsverhältnisse. Immerhin ist auch in den bisherigen Versuchen häufiger Wechsel der Belastung vorgenommen worden, ohne daß bisher eine Vertiefung der systolischen Digitaliswirkung gelang. Naturgemäß muß dieser Frage der Belastung in den im Gange befindlichen weiteren Prüfungen der Digitaliswirksamkeit am ausgeschnittenen Herzstreifen noch besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Wenn aber die bisher vorliegenden Versuche den Gedanken an eine unerwartet geringe Wirksamkeit der Digitalis am nervenarmen Herzausschnitt aufkommen lassen, so bestärken doch noch ausgesprochenere als die in den bisherigen Kurven zutage tretenden Versager diese Mutmaßung. Solche Versager sind zunächst schon in Kurve 8 angedeutet, in der eine außerordentlich hohe Helleboreinkonzentration (1×10^{-4}) außer einer höchst unbedeutenden und auffallend flüchtigen Schlagvergrößerung keinerlei Wirkung, auch nicht die einer bleibenderen Schädigung des Herzstreifens zustande bringt. Noch unwirksamer erweisen sich niedrigere, wiewohl nach den Erfahrungen am Gesamtherzen keineswegs unterschwellige Helleboreinkonzentrationen von 5×10^{-5} (Kurve 9) und 2×10^{-6} (Kurve 10). In beiden Kurven ist der einzige Unterschied vor und nach der Helleboreinapplikation eine Frequenzzunahme, die aber in dem den beiden Kurven zugrunde liegenden Versuch mit voller Sicherheit nicht auf pharmakologischen Einfluß bezogen werden kann, sondern eine kontinuierlich über den ganzen Versuch hinweg sich steigernde Erscheinung darstellt, wie sie an den hier untersuchten Herzstreifen als Ausdruck der ständig zunehmenden Erholung der ausgeschnittenen Streifen sehr häufig ist.

Die vorstehenden Versuche sind zum Teil unter Mitwirkung von Fräulein Gertrud Albrecht ausgeführt.



(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Göttingen.
[Stellv. Direktor: Privatdoz. Dr. Loewe].)

Das schlagend überlebende Herzstreifenpräparat. II.

Die Wirkung des Adrenalins an isolierten schlagenden Herzstreifen.

Zugleich ein Beitrag
zur Frage der Entstehung gruppenweise unterbrochener Herztätigkeit.

Von
Friedrich Harries.

Mit 9 Kurven.

Einleitung.

Die Prüfung pharmakologischer Einflüsse am Herzen wird bekanntlich durch die funktionelle Komplexität dieses Organs erschwert. Allen Bemühungen, Wirkungen einzelner pharmakologischer Agenzien auf Teilorgane dieses Apparates zu beziehen, stellt sich der Umstand in den Weg, daß die Isolierung der zu prüfenden Teilorgane unter Unversehrterhaltung ihrer Funktion auf Schwierigkeiten stößt. Die wichtigste Funktion des Herzmuskels, seine rhythmische Schlagtätigkeit, leidet nach den bisherigen Anschauungen und Erfahrungen — und zwar unabhängig von ihrer theoretischen Zurückführung auf neurogenen oder myogenen Boden — rein praktisch bei der Abtragung der nervösen Begleitapparate von den muskulären Elementen, in dem Maße, daß ein zum Studium des Herzschlags und seiner pharmakologischen Beeinflußbarkeit geeignetes Objekt kaum mehr vorliegt, wenn solche die funktionelle Unversehrtheit beeinträchtigenden Maßnahmen vorgenommen wurden. So sind denn alle pharmakologischen Prüfungen am gesamten, bestenfalls vom vasculären und nervösen Zusammenhang mit dem Körper getrennten Organ vorgenommen worden. Selbst der Physiologe hat seine Prüfungen der normalen Herzfunktion meist an dem Gesamtorgan unternommen. Haben doch Zerstückelungsversuche, in denen versucht wurde, sei es auch nur durch die Inaugenscheinnahme der abgetrennten und feucht aufbewahrten Stücke, die Fortdauer der Schlagfunktion festzustellen, zu der Ansicht geführt, daß durch den Eingriff die Funktionsfähigkeit des isolierten Herzstückes zum mindesten stark beeinträchtigt wird. Vor allem gilt dies von jenen Herzteilen, die unter dem Gesichtspunkte genauer Ermittlung pharmakologischer Angriffe die erstrebenswertesten Versuchsobjekte wären, nämlich den gan-



glienarmen Kammerteilen in hinreichender Entfernung von den Atrioventrikulargrenzen.

Wie Loewit[1]) aus seinen Erfahrungen bei solchen Zerstückelungsversuchen schließt, sind gerade derartige Herzteile für eine spontane Schlagfähigkeit verloren. Wenn er Kammerteile aus dem Froschherzen durch seinen „tiefen Ventrikelschnitt", d. h. einen Schnitt 1—1½ mm kammerwärts von der Atrioventrikularfurche, loslöste, so machten diese zwar 10—20 Schläge (deren Frequenz er als rasch beschrieb, nicht ohne hervorzuheben, daß sie die Vorhofsfrequenz nie erreichten), erwachten dann aber ohne äußeren Reiz niemals wieder zur Schlagtätigkeit. Seine Überzeugung von der Schlagunfähigkeit solcher tiefliegender ganglienarmer Herzteile war so fest, daß er vermutete, ein vorübergehendes Wiedererwachen der Schlagtätigkeit, wie es in einzelnen Fällen vorkam, auf einen Eintrocknungsreiz an den auf feuchten Platten beobachteten Herzstücken zurückführen zu müssen, zumal er eine solche Wiederbelebung sonst nie beobachten konnte. So galt denn die Beobachtung Gaskells[2]), der vom Schildkrötenherzen tiefe Kammerstreifen, die er selbst als Streifen der Spitze bezeichnet, unter geeigneten Bedingungen zu rhythmischer Schlagtätigkeit erwecken konnte, als Ausnahmefall an einer besonders geeigneten Tierart.

In jüngster Zeit sind nun auch solche isolierte Herzteile einer Prüfung ihrer pharmakologischen Funktionsbeeinflussung zugänglich geworden. Loewe[3]) fand, daß unter recht einfachen Bedingungen in rhythmischer Schlagtätigkeit weiterlebende Herzteile auch aus tiefen Kammergegenden, und zwar sowohl von Kalt- wie von Warmblüterherzen, gewonnen werden können. Seine pharmakologischen Beobachtungen an solchen isolierten, überlebenden Herzstreifen ließen ein näheres Eingehen auf die Verhältnisse ihrer Adrenalinbeeinflußbarkeit aussichtsreich erscheinen. Ich habe daher auf seine Veranlassung die Prüfung der Adrenalinwirksamkeit an diesen Herzkammerstreifen unternommen.

Die Hauptfrage, mit der sich demgemäß meine Versuche zu beschäftigen hatten, war die, inwieweit sich die Herzwirksamkeit des Adrenalins auch an dem hier zur Untersuchung gebotenen Objekt feststellen läßt. Mit der neuen Methode, die unseren Versuchen zugrunde gelegt ist, war es möglich, die Funktionsbeeinflussung von Herzteilen zu studieren, bei denen die Beteiligung von nervösen Elementen noch in einem weiteren Maße ausgeschaltet ist, als bei ausgeschnittenen oder durch andere Eingriffe von den Verbindungen mit außerhalb des Herzens liegenden nervösen Apparaten abgetrennten, unzerteilten Herzen. Im Mittelpunkte unserer Betrachtung stehen demgemäß die Versuche, die an Streifen aus der Mitte der Kammer vorgenommen wurden.

Wenn schon Sinus und Vorhof des Froschherzens nach Entfernung der Remakschen und der Vorhofsganglien als nahezu ganglienfrei betrachtet werden dürfen[4]),

[1]) Archiv f. d. ges. Physiol. 23, 313. 1880.
[2]) Gaskell, Journ. of Physiol. 6, 43. 1883—1884.
[3]) Siehe die vorausgehende Mittlg., diese Zeitschr. S. 289.
[4]) Hofmann, Archiv f. d. ges. Physiol. 60, 142. 1895.



so muß die Bezeichnung „ganglienfrei" oder zum mindestens „sehr ganglienarm" in noch weitergehendem Maße für diese Kammerstreifen berechtigt sein, nachdem nach Gaskell, Krehl und Romberg, Porter in Streifen aus den Ventrikeln oder dem Vorhof des Schildkrötenherzens, ja selbst in Muskelstücken aus dem Säugerventrikel nur höchstens einige wenige Ganglienzellen auffindbar sind. An nervösen Elementen sind freilich außer im embryonalen Herzen und der Herzspitze überall noch Nervennetze vertreten; diese und ebenso jene besondere Gattung von kleinsten Ganglienzellen, die Bethe[1]), wie vor ihm schon Gerlach[2]), an dem marklosen Nervenplexus beschrieben hat, sind selbstverständlich auch in unseren Herzstreifen nicht ausgeschaltet.

Von vornherein konnten bestimmte Erwartungen über den Ausfall der Adrenalinwirkung an solchen ganglienarmen, schlagenden Herzstreifen nicht gehegt werden. Die bisherigen Anschauungen ließen alle Möglichkeiten offen. Werden doch reizerregende Apparate, eigentlich ohne Mitberücksichtigung der Frage, inwieweit in den betreffenden Herzteilen nervöse Zentralapparate vom Charakter von Ganglienzellen oder -knoten vorhanden sind, nicht nur im Sinus oder Atrioventrikularknoten, sondern in allen Teilen des Herzens angenommen. Inwieweit die Adrenalinwirkung am Herzen, die ja zunächst allgemein als Acceleranserregung betrachtet wird, in der Tat als Wirkung auf die Endigungen des Herzsympathicus zu beziehen ist, oder inwieweit sie in die reizerzeugenden Apparate, die „motorischen Herzzentren", zu verlegen ist, dazu Stellung zu nehmen, wird in der Literatur dadurch umgangen[3]), daß besonders enge Beziehungen zwischen den Acceleransendigungen und den motorischen Herzzentren angenommen und ausdrücklich die Giftwirkungen auf die Endapparate der Förderungsnerven mit den Wirkungen auf die motorischen Zentren des Herzens identifiziert werden.

Die erste Beschreibung der Adrenalinwirkung haben Oliver und Schäfer[4]) gegeben. Sie fanden am Froschherzen bereits alle Kennzeichen einer als Förderung zu bezeichnenden Wirksamkeit des Adrenalins: Vergrößerung der Herzausschläge und Beschleunigung seiner Frequenz waren regelmäßige Merkmale. Darüber hinaus gab sich ihnen ein belebender Einfluß des Adrenalins darin zu erkennen, daß an den Herzen, an denen die weiter unten genauer zu erörternde Gruppenbildung aufgetreten war, mit Adrenalin wieder anhaltende regelmäßige Tätigkeit bewirkt werden konnte. Mächtige Amplituden- und Frequenzvermehrung waren auch die Merkmale, die Gottlieb[5]) bei seinen ausführlichen Untersuchungen am Säugerherzen für die Adrenalinwirkung angeben konnte. Ebenso konnte Boruttau[6]) die Adrenalinwirkung als „Erhöhung der Schlagfähigkeit und Steigerung des Druckes" kennzeichnen und feststellen, daß die Arbeit der einzelnen Systole nicht

---

[1]) Bethe, Allg. Anatomie und Physiologie des Nervensystems. S. 91. Leipzig 1903.

[2]) Gerlach, Virchows Archiv **66**, 211. 1876.

[3]) Meyer und Gottlieb, Experim. Pharmakologie 3. Aufl., S. 240.

[4]) Oliver und Schäfer, Journ. of Physiol. **17**, 9. 1894—1895.

[5]) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **38**, 99. 1897.

[6]) Archiv f. d. ges. Physiol. **78**, 97. 1899.

unbeträchtlich vergrößert wird. Cleghorn[1]) beobachtete als augenfälligste Adrenalinwirkung auf ausgeschnittene Warmblüterherzstreifen verstärkte Kontraktionen. Schließlich bestätigte auch Hedbom[2]) einen fördernden Herzeinfluß des Adrenalins im Sinne der bisher genannten Untersucher. Hedbom weiß freilich auch Beobachtungen anzuführen, die, wenn auch mit Vorsicht, zum mindesten als ein auf eine Förderungsphase folgender leistungsverringernder Einfluß zu deuten sind. Er beobachtete am Gesamtherzen nach Ablauf einer Adrenalinförderungsphase auffällig häufig Neigung zur Gruppenbildung und Abnahme der Herzleistung.

Wenn aus allen diesen Versuchen naturgemäß von den Beobachtern eine Beeinflussung fördernder, auch an isolierten Herzen noch erhaltener Apparate erschlossen wurde, so sind doch ihre Meinungen über den genauen Angriffspunkt unsicher. Gottlieb z B., der sich als einziger nicht mit der unbestimmten Annahme eines Einflusses auf die Acceleransfunktion begnügen wollte, schloß auf einen Angriff des Adrenalins an den intrakardialen Ganglien, eine Annahme, die heute durch die Untersuchungen Herings[3]) bereits aus physiologischen Verhältnissen heraus unwahrscheinlich gemacht wird. Denn Hering fand, in Bestätigung der Ansicht von Krehl und Romberg, bei der Sympathicusreizung am absterbenden Herzen Verhältnisse, die darauf hinweisen, daß im intrakardialen Verlauf der Sympathicusfasern zu ihrem muskulären Erfolgsorgan ganglionäre Zwischenapparate nicht eingeschaltet sein können; zu einer Zeit nämlich, nach welcher Apparate von der kurzen Überlebefähigkeit von Ganglienzellen bereits längst abgestorben sind, war die Sympathicusreizung noch unverändert wirksam.

Auch schon in physiologischer Hinsicht waren naturgemäß an unseren Kammerstreifen eigenartige Verhältnisse zu erwarten, die nicht nur für die Erklärung herzphysiologischer Fragen, sondern auch für eine Beleuchtung der Adrenalinwirkungen beachtenswert sein mußten. Unter gewissen Bedingungen sind am Herzen Erscheinungen regelmäßig abgeänderter Schlagtätigkeit zu beobachten, die von jeher für das Problem der Entstehung des Herzschlages als bedeutungsvoll betrachtet wurden. Luciani[4]) hat zum ersten Male beobachtet, daß am künstlich durchströmten Froschherzen Gruppen von Kontraktionen auftraten, die durch verschieden lange Ruhepausen voneinander getrennt sind.

Er konnte diese Erscheinung der seitdem nach ihm benannten „Lucianischen Perioden" hervorrufen, wenn er die Durchströmungsflüssigkeit stagnieren ließ, und sie machten einer regelmäßigen Schlagfolge Platz, wenn die Füllungsflüssigkeit wieder gewechselt wurde. Seitdem haben sich viele Untersucher mit dieser anziehenden Erscheinung beschäftigt [Roßbach[5]), Sokolow und Luchsinger[6]), Langendorff[7]), Öhrwall[8]), Straub[9])]; und man kann wohl als letzte Antwort

[1]) Amer. Journ. of Physiol. 2, 273. 1899.
[2]) Skand. Archiv f. Physiol. 8, 147. 1898.
[3]) Hering, Archiv f. d. ges. Physiol. 99, 245. 1903.
[4]) Luciani, Arbeiten aus d. physiol. Anstalt in Leipzig 1873, S. 194.
[5]) Roßbach, Sächsische Ber. 26, 193. 1874.
[6]) Sokolow und Luchsinger, Archiv f. d. ges. Physiol. 23, 294. 1880.
[7]) Langendorff, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1884, Supplement, S. 103.
[8]) Öhrwall, Skand. Archiv f. Physiol. 8, 46. 1898.
[9]) Straub, Schmiedebergs Archiv 45, 46. 1901.



auf die Frage ihrer Entstehung aus den bisher vorliegenden, zum Teil sehr sorgfältigen und ausführlichen Untersuchungen die ableiten, daß Erstickung den Anlaß zu dieser Gruppenbildung darstelle.

Nach den ersten Beobachtungen Loewes an seinen Herzstreifen tritt die Erscheinung der Lucianischen Periode bei diesen keineswegs regelmäßig auf, ist aber in einer ziemlich großen Zahl von Fällen zu beobachten. Es war daher auch für mich von Wichtigkeit, ihrem Vorkommen und ihrer Beeinflußbarkeit durch Adrenalin mein Augenmerk zu schenken.

Experimenteller Teil.

A. Methodik.

Zu den Versuchen wurden Längs- und Querstreifen von verschiedenen Stellen des Froschherzens (R. esculenta) benutzt. Die Streifen wurden von den in toto schlagenden Herzen durch geeignete Schnitte abgetrennt. Ringstreifen wurden dann noch an beliebiger Stelle aufgeschnitten.

Die Streifen wurden zwischen zwei Federklammern ausgespannt. Die eine war an einem zum Boden des Flüssigkeitsgefäßes geführten, rechtwinklig gebogenen Glasrohr befestigt, das gleichzeitig die Sauerstoffzufuhr besorgte; die andere war durch verstellbaren Faden am Schreibhebel suspendiert. Das 50 cmm fassende, mit einem vom Boden aufsteigendem Winkelrohr zu Abheberung des Inhaltes versehene Gefäß wurde mit Ringerscher Lösung[1]) beschickt. Das Gefäß war gleichzeitig mit einem Thermometer montiert. Von einer Regulierung der Badtemperatur konnte jedoch abgesehen werden, da sie während aller Versuche gleichmäßig auf die Zimmertemperatur von 22° C eingestellt war und sich deshalb eine Rücksichtnahme auf die vielfach studierten Verhältnisse der Temperaturabhängigkeit der Herzfunktion[2]) erübrigte. Die Versuche wurden teils ohne Sauerstoffzufuhr, teils unter Durchperlung des Badgefäßes mit Sauerstoff ausgeführt. Der suspendierte Streifen schlug manchmal, ziemlich gleichgültig, welchem Herzteil er entstammte, unmittelbar nach der Überführung ins Bad spontan, in anderen Fällen erholte er sich nach kurzer Zeit, unter Umständen auf leichte mechanische Reize hin.

Neben den beiden Versuchsreihen an schlagenden Längs- und Ringstreifen wurde eine dritte Reihe von Versuchen an solchen Streifen angestellt, die im Bade dauernd im Stillstand verharrten.

B. Versuche.

Im folgenden werden zunächst die Berichte der einzelnen Versuche, und zwar in Tabellenform wiedergegeben; eine kurze Zusammenfassung der Einzelergebnisse wird jedem Versuch angeschlossen, ferner gegebenenfalls die zugehörige Kurve beigefügt.

In den Tabellen findet sich neben der Zeitangabe der ersten Spalte in der zweiten Spalte jeweils der am Herzstreifen vorgenommene Eingriff verzeichnet, näm-

[1]) Im Liter: 6,0 g Natriumchlorid, 0,075 g Kaliumchlorid, 0,1 g trock. Calciumchlorid, 0,1 g Natriumbicarbonat.

[2]) Schelske, Meißners Jahresber. 1860, S. 527. — Cyon, Sächs. Ber. **18**, 271. 1866. — Stewart, Journ. of Physiol. **13**, 119, 124, 130. 1892.



lich: Zusatz der Giftlösung bis zu der beigefügten Giftkonzentration der Badflüssigkeit, Ersatz der Giftlösung durch giftfreie Ringerlösung („Wasserwechsel"), Veränderung der Belastung, mechanischer Dehnungsreiz (der durch Emporschnellenlassen des bis zu einer bestimmten Marke heruntergedrückten Schreibhebels ausgeübt wurde) u. a. m. In Spalte 3 findet sich die Dauer der einzelnen Schlagperiode, in Spalte 6 die Dauer der einzelnen Stillstandperiode in Sekunden aufgezeichnet; beide Registrierungen hatten naturgemäß nur in den Fällen statt, in welchen die Lucianische Gruppenbildung zustande gekommen war. Nach Möglichkeit wurde außerdem in Spalte 4 die Schlagfrequenz pro Minute, in Spalte 6 die Durchschnittsamplitude der Herzschläge zum betreffenden Zeitpunkt verzeichnet. Alle Zeitbestimmungen sind das Ergebnis von Messungen, die entweder während des Versuchs mit der Stoppuhr oder nachträglich durch Ausmessung der Kurve vorgenommen wurden.

Sämtliche Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Die Suspendierung des Herzstreifens erfolgte durchgehends am schreibenden Hebelarm; daher Abstrich = Systole.

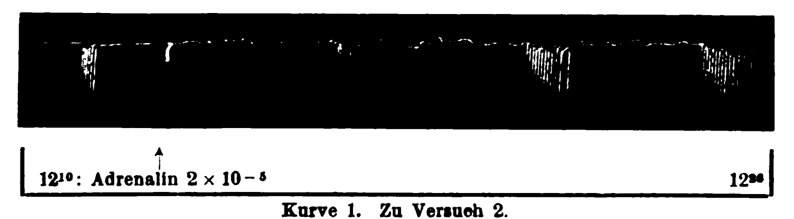
Versuch 1.

Mitte der Kammer (Ringstreifen).

Zeit Std.	Zeit Min.	Eingriff	Dauer der Schlagperiode Sek.	Schläge pro Minute	Schlaggröße in mm	Dauer der Stillstandsperiode Sek.	
11	40	Beginn	165	25	0,4	—	(Überbelastung ca. 1 g.)
			—			150	
11	45		80	20	<0,4	—	
			—			118	
			60	15	0,3	—	
11	52	2 : 100 000 Adrenalin	73	18	0,1	—	Unter Adrenalinwirkung schlagfreie Period. kürzer
						90	
						60	
						60	
						28	
11	55						Seit 11,55 keine Stillstandsperiode mehr.
11	52			10	<0,1		
12	05	2 : 100 000 Adrenalin		11	<0,1		
12	10	2 : 100 000 Adrenalin		10	<0,1		
12	18	Abnahme des Gewichts					Nach einigen Schlägen erfolgt Stillstand. Nach 2 Minuten Wiederauftreten des Ausschlags.
12	22		100	10	0,1	—	
12	27		—			65	
12	30		—			64	
12	40						Seit 12,40 keine Ausschläge mehr.
12	45	1 : 100 000 Adrenalin	—			—	Keine Wirkung.
12	50	2 : 100 000 Adrenalin	—			—	Keine Wirkung.

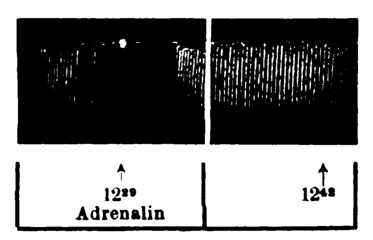
1. Versuche an schlagenden Ringstreifen aus der Herzkammer.

Zunächst wird eine Reihe von Versuchen wiedergegeben, die ausschließlich an in der beschriebenen Weise aus der Mitte der Herzkammer



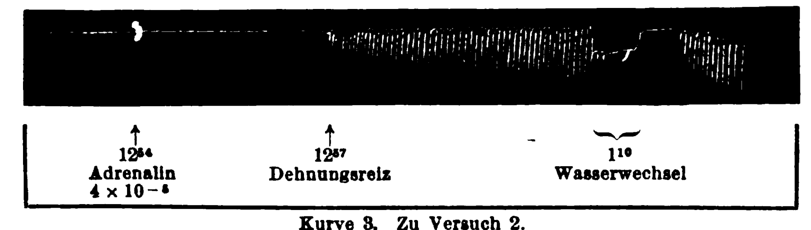
Kurve 1. Zu Versuch 2.
Adrenalinwirkung: Verkürzung der schlagfreien Perioden; Verlängerung der Schlagperioden; Vergrößerung der Amplitude. Beispiel der Treppenbildung.

entnommenen Ringstreifen angestellt wurden. Der obere Schnitt war stets mindestens 1 mm spitzenwärts von der Atrioventrikularfurche geführt, der untere Schnitt hatte zuvor die Herzspitze in wechselnd großer Ausdehnung abgetragen.



Kurve 2. Zu Versuch 2.
Adrenalinwirkung: Beispiel der Umwandlung gruppenweiser Schlagtätigkeit in ununterbrochene.

Der Versuch 1 zeigt die Lucianischen Perioden und die Bowditchsche Treppe. Ohne Sauerstoffzufuhr nehmen die Schlagperioden an Dauer ab. Dies könnte also zunächst für die Erstickungsgenese ins Feld geführt werden. Indessen nehmen auch die Stillstandsperioden ab. Die Frequenz nimmt gleichfalls ab, dabei aber auch die Amplitude. Gleichzeitig tritt die Treppe mit zunehmender Erstickung weniger deutlich hervor.



Kurve 3. Zu Versuch 2.
Adrenalinwiederbelebung kommt erst unter Zuhilfenahme eines mechanischen Reizes zustande.

Die ziemlich hohe Adrenalingabe (2 : 100 000) vergrößert die Länge der Schlagperioden und kürzt die Stillstandsperioden. Auch die Frequenz wird gebessert, wenn auch freilich nur vorübergehend. Auf die Schlaggröße hat die Adrenalingabe keine Wirkung. Wiederholung der gleichen, ziemlich hohen Adrenalingabe hat wieder vorübergehende

Versuch 2.

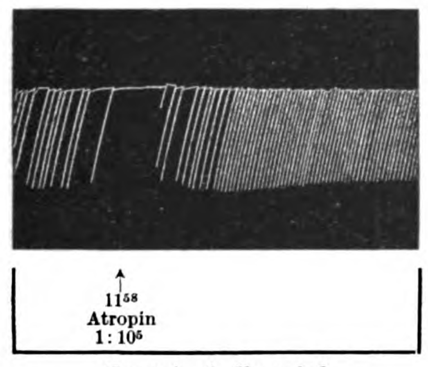
Mitte der Kammer (Ringstreifen).

Zeit Std.	Zeit Min.	Eingriff	Dauer der Schlag-periode Sek.	Schläge pro Minute	Schlag-größe i. mm	Dauer der Stillstands-periode Sek.	
10	56	Beginn	10		0,6	—	
						120	
10	59	Atropin 1 : 100 000	—			210	
			13		0,4	—	Schlaggröße mit jeder Systole etwas zunehmend.
			—			210	
			15		0,4	—	
			—			430	
11	25	Atropin 2 : 100 000			0,3		
11	27	Wasserwechsel	15		0,5	—	
			12				
11	32	Mehrfacher mech. Reiz					3 Schläge.
11	40	Adrenalin 1 : 100 000	18	19	0,5	—	
			—			220	
12	10	Adrenalin 2 : 100 000	22	22	0,4	—	
			—			180	
			48	16	0,6	—	
			—	(21)		135	
			60	15	0,7	—	
12	27	Wasserwechsel		(18)			
12	28			13	0,9		
12	29	Adrenalin 4 : 100 000	—	(18)		60	Beginn einer länger. Schlagperiode.
12	32			13	0,9		
12	35			15	0,9		
12	45	Wasserwechsel					2 Minuten nach Wasserwechsel verminderte Frequenz, geringe Abnahme der Schlaggröße, schließlich Stillstand.
12	54	Adrenalin 4 : 100 000	—			—	
12	57	3 maliger Dehnungsreiz		15	0,4		Wiederbeginn einer längeren Schlagperiode.
1	10	Wasserwechsel	—	11		40	
			70	11	0,6		Beginn einer Stillstandsperiode.
1	14	3 maliger Dehnungsreiz	—			—	
1	18	3 maliger Dehnungsreiz	70		0,7		Dann dauernder Stillstand

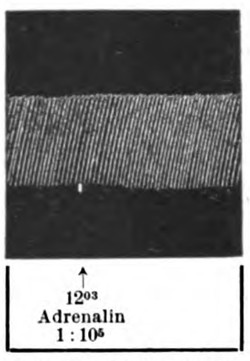
Besserung der Leistung zur Folge, freilich nur erkennbar an der Besserung der Frequenz.

Gesamtlebensdauer 47 Minuten.

In Versuch 2 finden sich trotz Sauerstoffzufuhr dauernd Lucianische Perioden und starke Bowditchsche Treppen.

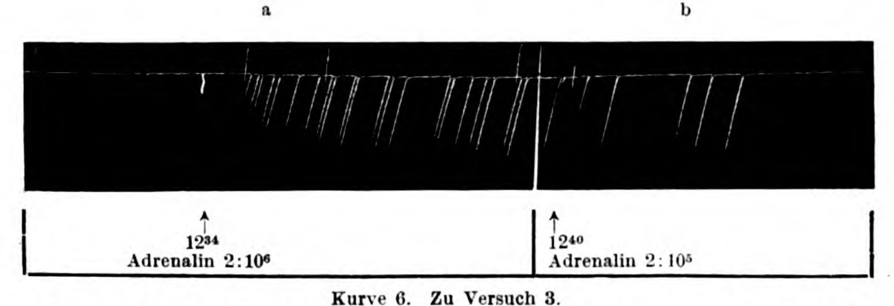


Kurve 4. Zu Versuch 3.
Atropinwirkung:
Flüchtige Amplitudenvergrößerung,
Frequenzsteigerung.



Kurve 5. Zu Versuch 3.
Adrenalinwirkung: Flüchtige Amplitudenvergrößerung und Frequenzvermehrung durch niedrige Konzentration.

Atropin vermag die Dauer der Stillstandsperiode nicht günstig zu beeinflussen, die Dauer der Schlagperioden ist nach Atropin verlängert und geht nach dessen Fortnahme wieder ein wenig herunter. Freilich scheint diese Zunahme mindestens zum Teil in der auch außerhalb der



Kurve 6. Zu Versuch 3.
a) „Wiederbelebender" Einfluß kleiner, b) schädigender Einfluß größerer Adrenalinkonzentration.

Atropinumspülung stetig fortschreitenden Verlängerung der Schlagperioden begründet.

Adrenalin in ziemlich großer Dosis (1 : 100 000) verlängert die Schlagperioden, ohne die Schlaggröße zu beeinflussen. Die doppelte Adrenalingabe verlängert die Schlagperioden und erhöht die Schlaggröße. Nach Wasserwechsel allerdings weitere Zunahme der Schlaggröße, während die Länge der Schlagperioden eher abnimmt. Die noch größere



Versuch 3.

Mitte der Kammer (Ringstreifen).

Zeit Std.	Zeit Min.	Zeit Sek.	Eingriff	Dauer der Schlagperiode Sek.	Zeitabstand zwischen den einzelnen Schlägen	Schläge pro Minute	Schlaggröße in mm	Dauer der Stillstandsperiode Sek.	
11	20		Beginn	—				—	
11	22		0,1 Adrenalin	—				—	
11	23		0,2 Adrenalin	—				—	
11	24	30	0,5 Adrenalin	—				—	
11	29		Wasserwechsel	—				—	
11	30		Atropin				11,3		Von 11,30—11,36 dosierte Reize mit gleicher Reizausdehnung. Lösen eine kurze Schlagperiode von 5 treppenförmig wachsenden Schlägen aus.
11	36		Wasserwechsel, mechanischer Reiz				13,0		2 Zuckungen auf einen Reiz
11	43		Reiz				12,8		Einmalige Kontraktion. Bald darauf Spontanzuckung von 11,3.
11	44		0,2 Adrenalin				11,3		Kurz darauf eine Spontankontraktion.
11	46						12,5		Kurz nacheinander 2 Spontankontraktionen.
					7				
					6				
					10		14		Die Zahlen in Spalte 4 zeigen die unregelmäßige Zeitfolge der einzelnen Schläge dieser Erholungsphase des Streifens.
11	47				6		13,6		
					8				
11	49				4		14,7		
					16				
11	51				5		14,7		
					3				
					10				
					5				
					7				
					9				
					6				
					5				
					6				
					9				
					5				
					8				
11	52		Wasserwechsel						Amplitude sinkt treppenförmig ab bis:
11	57						12		



Versuch 3 (Fortsetzung).

Mitte der Kammer (Ringstreifen).

Zeit Std.	Min.	Sek.	Eingriff	Schlagperiode Sek.	Dauer der Zeitabstand zwischen den einzelnen Schlägen	Schläge pro Minute	Schlaggröße in mm	Stillstandsperiode Sek.	
11	58	20	0,05 Atropin						Treppenförmiger Wiederbeginn. Von der 3. Zuckung ab die in Spalte 4 verzeichneten Zuckungsabstände. Dabei treppenförmiger Abfall der Schlaggröße von einem Maximum von 13 mm bis auf 11 mm.
					6				
					7				
					4				
					8				
					7				
					6				
					4				
					3				
					4				
					4				
					3				
					3				
11	60				4				
12	02					13			
12	02		1 : 1 000 000 Adrenalin			10,5			
12	40					12	12		
12	05					12	12		
12	06					10			
12	08		0,5 Atropin						Kein merklicher Einfluß.
12	14		Wasserwechsel						Schlaggröße und Frequenz geringer.
12	20		0,05 Atropin						Treppenförmiger Anstieg der Schlaggröße von 3,2 auf 9,0.
12	34		0,1 Adrenalin						Häufig erfolgt auf 2 Doppelschläge längere Stillstandspause. Von solchen Doppelschlägen ist stets der 2. länger als der 1., und zwar 1,6 mm.
12	40		2 : 100 000 Adrenalin						Sofort Vergrößerung der Abstände, bald Stillstand.
12	50		Wasserwechsel						Bringt außer einer späten Einzelzuckung keine Erholung.
1	00		2 mal. Dehnungsreiz						Nach 2 mal. Dehnungsreiz kurze Gruppe gedehnter, unregelmäßiger, treppenförmiger, von 9 beim ersten, bis 12 beim 6. ansteigende Zuckungen. Dann wieder Stillstand.

Adrenalingabe von 4 : 100 000 wirkt immer noch bessernd auf die Frequenz, verändert die Schlaggröße nach keiner Seite, vor allem fällt mit ihrer Darreichung das Aufhören der Gruppenbildung und der Beginn ununterbrochener Schlagtätigkeit zusammen. Wegnahme dieser Adrenalinmenge hat Abnahme der Schlaggröße und Frequenz mit raschem Stillstand zur Folge.

Adrenalin in der gleichen hohen Dosis beseitigt erst auf mechanischen Reiz hin den Stillstand unter Treppenbildung, ohne Lucianische Perioden, dabei ist auch die höchste Schlaggröße wesentlich geringer als früher, während die Frequenz die gleiche ist.

Wasserwechsel bedingt sofort Stillstand, der nur noch einmal durch eine kurze Schlagperiode mit Treppe, verringerter Frequenz, aber gesteigerter Schlaggröße unterbrochen wird.

Mehrfacher Dehnungsreiz ist dann zuerst erfolglos, führt später zu einer kurzen Schlagperiode mit wesentlicher Zunahme der Frequenz und Schlaggröße.

Danach tritt keine Erholung mehr ein.

Gesamtlebensdauer 1 Std. 23 Min.

Bei Versuch 3 sehen wir, daß der anfängliche Dauerstillstand weder durch kleine noch durch große Adrenalingaben noch durch Atropin zu beheben ist. Erst mechanische Reize bewirken jeweils eine Einzelkontraktion von zunächst gleichbleibender Schlaggröße. Es folgt dann auf einen Einzelreiz eine Doppelzuckung von etwas höherer Schlaggröße, hierauf einzelne Spontanzuckungen von wieder etwas geringerem Ausschlag.

Eine kleine Adrenalindosis leitet dann eine ununterbrochene Schlagperiode von zunächst unregelmäßiger Frequenz und höherer Schlaggröße als zuvor ein.

Nach Wasserwechsel sinkt die Schlaggröße bis zu einer kurzen Stillstandsperiode, aus der unter schwacher Atropindosis treppenförmig Erholung bis zu einer zuvor nicht vorhanden gewesenen Frequenz auftritt, sowie Amplitudenvergrößerung, die aber bald wieder verschwindet. Eine sehr kleine Adrenalingabe macht kurze Steigerung von Ausschlag und Frequenz, führt dann aber bald in eine Stillstandsperiode über, die auch durch Atropin nicht hintangehalten werden kann, durch Wasserwechsel dagegen zur Auslösung gebracht wird.

Wiederholte schwache Atropingaben haben keinen wesentlichen Einfluß, dagegen leitet eine schwächere Adrenalingabe eine Schlagperiode mit hoher Schlaggröße ein. Ihr baldiger Stillstand wird durch große Adrenalingaben höchstens beschleunigt, durch Wasserwechsel nicht behoben.

Gesamtlebensdauer 1 Stunde 30 Minuten.

Versuch 4. Ein Ringstreifen aus der obersten Kammer, der sich unter geringer Adrenalingabe trotz fehlender Sauerstoffzufuhr



von den anfänglichen **Lucianischen** Perioden erholt und der von Anfang an keine **Bowditchsche** Treppe, sondern eine absteigende Treppe zeigt.

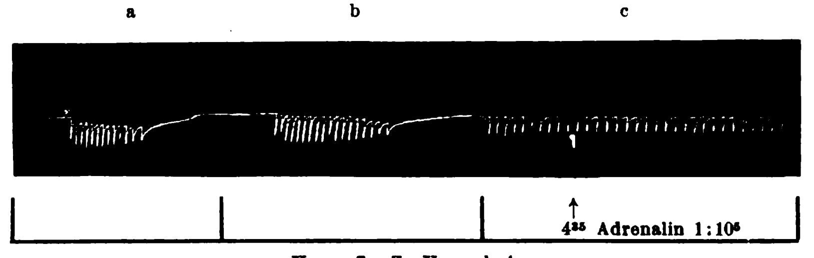
Versuch 4.

Oberste Kammer (Ringstreifen).

Zeit Std.	Zeit Min.	Eingriff	Schlagperiode Sek.	Dauer der: Schläge pro Minute	Dauer der: Schlaggröße l. mm	Dauer der: Schlagperiode Sek.	
4	14	Beginn (im Gefäß noch Reste von Adrenalin 2 : 1 000 000)	—	9	4,9	—	
			< 52	19,5	(3,5)		Frequenz und Schlaggröße innerhalb der Schlagperiode abnehmend.
			< 57	16,5	(3)	—	
4	25		—			81	
			< 73	18	3,5	—	Ausschläge abnehmend, ein wenig auch die Frequenz.
			—			70	
			< 95			—	
			—			50	
			< 135			—	
4	33	Adrenalin 2 : 100 000		17	0,3		Kein Stillstand mehr. Abnahme der Schlaggröße.
4	35	Adrenalin 4 : 100 000		13	0,2		Weitere Abnahme der Ausschläge.
4	37	Wasserwechsel		21	0,2		
4	39			21	0,2		
4	45	Adrenalin		21			Keine Änderung.
4	50	Adrenalin 2 : 1 000 000		22	0,1		Frequenz bleibt konstant. Weitere Abnahme der Ausschläge.
4	55	Adrenalin 6 : 1 000 000		25	0,1		Frequenz w. größer. Schlaggröße bleibt konstant.
4	58	Wasserwechsel					
5	00	Adrenalin 2 : 100 000		29	0,1		Frequenz wird größer. Schlaggröße nimmt ab bis zu einem fast unmerklichen Minimum.
				22	0,1		
5	12						Nach 12 Minuten allmähliches Erholen. Ausschläge werden wieder größer. Nach 15 Minuten vollkommener Stillstand.



In ziemlich schwacher Konzentration verkürzen sich bei Adrenalinanwesenheit (<2 : 1 Million) die Stillstandsperioden bis zum völligen Ausbleiben und verlängern sich gleichzeitig die Schlagperioden. Die Frequenz steigt unter Adrenalineinfluß zunächst an, sinkt dann nach dem Abklingen der Adrenalinwirkung ein wenig ab. Weitere größere

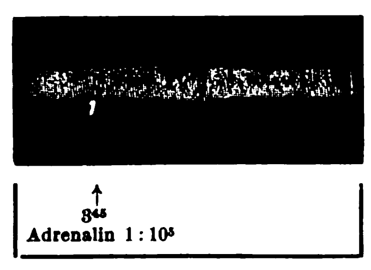


Kurve 7. Zu Versuch 4.
Beispiele absteigender Treppen ohne (a und b) und mit (c) Adrenalin.

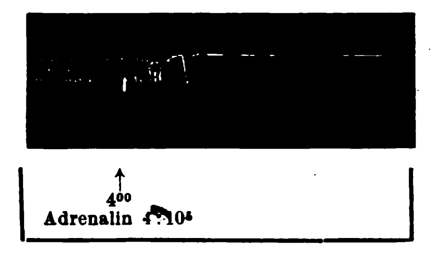
Adrenalingaben (2 : 100 000, bald darauf 4 : 100 000) verschlechtern Schlagzahl und Schlaggröße, bedingen freilich keine Wiederkehr von Stillstandsperioden.

Ausspülung dieser Adrenalinmengen bessert die Frequenz sehr merklich, verändert nicht die Schlaggröße.

Eine sehr kleine Adrenalinmenge (2 : 10 000 000) erhält die Frequenz auf ihrer Höhe, ohne die Ausschläge zu verändern. Wiederholung dieser



Kurve 8. Zu Versuch 5.
Adrenalinwirkung: Ausschließlich Amplitudenvergrößerung.



Kurve 9. Zu Versuch 5.
Schädigende Wirkung größerer Adrenalinkonzentration.

kleinen Dosis setzt ebenfalls keine Veränderung an Frequenz und Amplitude. Etwas größere Adrenalingabe (2 : 1 000 000) macht ebenfalls keine wesentliche Änderung der Frequenz, dagegen nimmt die Amplitude ab.

Gesamtlebensdauer 1 Stunde 13 Minuten.

2. Versuche an schlagenden Längstreifen des Herzens.

Es war nun wichtig, diese Befunde an Ringstreifen mit dem Verhalten von Längstreifen unter den gleichen versuchstechnischen und pharma-

kologischen Bedingungen zu vergleichen, noch wichtiger, den Vergleich der ganglienarmen Kammerstreifen mit ganglienreicheren Herzstreifen vorzunehmen. Daher wurden zu den folgenden Versuchen Längsstreifen aus dem Froschherzen benutzt, welche sich von der Mitte des Vorhofs bis zur Herzspitze erstreckten.

In Versuch 5 sehen wir bei Sauerstoffzufuhr keine Gruppenbildung. Adrenalin in ziemlich hoher Dosis (2 : 100 000) hat keinen wesentlichen Einfluß auf Frequenz, dagegen bewirkt es eine deutliche Besserung der Amplitude in diastolischem und systolischem Sinne. Dieselbe Adrenalinwirkung wiederholt sich bei doppelter Dosis. Auf weitere Verdoppelung der Adrenalindosis erfolgt rasch Stillstand, der durch mechanische Reizung, Wasserwechsel, wiederholte mittlere Adrenalin- und Atropingaben nicht mehr aufzuheben ist.

Gesamtlebensdauer 30 Minuten.

Versuch 5.

Von der Mitte des Vorhofs bis zur Herzspitze (Längsstreifen).

Zeit Std.	Zeit Min.	Eingriff	Dauer der Schlagperiode Sek.	Schläge pro Minute	Schlaggröße i. mm	Dauer der Stillstandsperiode Sek.	
3	30	Beginn		15	0,3	—	Beginn der ersten Ausschläge. Keine Stillstandsperiode.
3	40						
3	45	Adrenalin 1 : 100 000		44	0,4		Frequenz bedeutend vermehrt. Amplitude nur wenig.
3	48			22	0,3		Amplitude sowohl wie Frequenz abnehmend.
3	50	Adrenalin 2 : 100 000		40	<0,3		Frequenz bedeutend abnehmend, ein wenig auch die Amplitude.
3	55			18	<0,4		Frequenz wie Amplitude zeigen eine kleine Zunahme.
4	00	Adrenalin 4 : 100 000		14	0,3		Nach 7 Ausschlägen dann Stillstand.
4	05	3 mech. Dehnungsreize	—			—	
4	10	Wasserwechsel	—			—	
4	15	3 mech. Dehnungsreize	—		<0,3	20	Dann ein kurzer Schlag.
4	18	Adrenalin 1 : 100 000	—			—	
4	20	Adrenalin 2 : 100 000	—			—	
4	45	Atropin 1 : 100 000	—			—	
4	50	Atropin 2 : 100 000	—		—	—	



Versuch 6.

Von der Mitte des Vorhofs bis zur Herzspitze (Längsstreifen).

Zeit Std.	Zeit Min.	Eingriff	Schlag-periode Sek.	Dauer der Schläge pro Minute	Dauer der Schlag-größe i. mm	Stillstands-periode Sek.	
11	35	Beginn		31	0,3		Regelmäßige Ausschläge bis 11 Uhr 20.
11	20		—			120	
			38			—	
			—			140	
			32		0,1	—	
			—			145	
11	35	Adrenalin 2 : 1 000 000	40	28	0,3		Geringe Vergrößerung der Amplituden.
			—			100	
			30	26	0,3	—	Nach 50 Sek. Stillstandsperiode.
11	40	Adrenalin 6 : 1000 000					Längere Stillstandsperiode.
11	46	3 maliger Dehnungsreiz	30	27	0,4		
11	57	Wasserwechsel	30	27		—	
12	03	Adrenalin 2 : 1 000 000	—			—	
12	05	Adrenalin 2 : 1 000 000	—			—	
12	10	3 maliger Dehnungsreiz	30		0,3		Dann wieder Beginn der Stillstandsperiode.
12	13	Adrenalin 2 : 1 000 000	—			—	
12	16	Atropin 3 : 100 000	—			—	
12	21	Atropin 2 : 100 000	—			—	

Versuch 6. Lucianische Perioden trotz Sauerstoffzufuhr, Abnehmen der Schlagperiode, Zunahme der Stillstandsperiode, Abnahme der Amplitude und Frequenz.

Adrenalin in kleinster Dosis (2 : 1 000 000) verlängert die nächste Schlagperiode, verkürzt die folgende Stillstandsperiode, vergrößert sehr wesentlich die Amplitude und verringert die Frequenz. Die Schlagperiode verkürzt sich bald wieder.

Eine größere (6 : 1 000 000), aber noch als relativ gering zu betrachtende Adrenalindosis kann den Stillstand nicht beheben, begünstigt aber offenbar die Amplitudenvergrößerung in einer durch mechanischen Reiz erzeugten Schlagperiode.

Wasserwechsel und kleinere Adrenalingaben beheben den darauf erfolgenden Dauerstillstand ebensowenig wie Atropin.

Gesamtlebensdauer 55 Minuten.



3. Versuche an nichtschlagenden Kammerstreifen.

Es erschien schließlich noch zweckmäßig, allen diesen Versuchsergebnissen an schlagenden Herzstreifen eine Ergänzung dadurch angedeihen zu lassen, daß auch an von Anfang an nicht schlagenden Herzstreifen der Einfluß von Adrenalinzusätzen zur Umspülungsflüssigkeit geprüft wurde. Diese Versuche finden sich in der Tabelle I zusammengestellt. Die sehr einfachen Ergebnisse dieser Versuche, die den Erwartungen aus den Versuchen an schlagenden Streifen durchaus entsprechen, finden sich in dem Abschnitt Versuchsergebnisse zusammengestellt und erörtert.

Tabelle I.

Zeit Std.	Zeit Min.	Eingriff	Erfolg
		Versuch 7.	
3	50	1 : 100 000 Adrenalin	Keine Wirkung.
4	00	1 : 100 000 Adrenalin	Keine Wirkung.
		Versuch 8.	
11	20	Beginn.	
11	25	3 maliger Dehnungsreiz	Keine Wirkung.
11	30	2:1 000 000 Adrenalin	Keine Wirkung.
11	34	2:1 000 000 Adrenalin	Keine Wirkung.
11	36	3 maliger Dehnungsreiz	Nach 10 Sekunden 1 Kontraktion.
11	40	Wasserwechsel	Keine Wirkung.
11	43	3:1 000 000 Adrenalin	Keine Wirkung.
11	45	3 maliger Dehnungsreiz	Keine Wirkung.
11	50	3 maliger Dehnungsreiz	Nach 27 Sekunden Ausschlagperiode von 1 Min. 20 Sek. Stillstandsperiode
12	00	Wasserwechsel	
12	02	1:1 000 000 Adrenalin	Keine Wirkung.
12	35	1:100 000 Atropin	Keine Wirkung.
12	40	2:100 000 Atropin	Keine Wirkung.
12	45	2:10 000 Atropin	Keine Wirkung.

Ergebnisse.

A. Adrenalinwirkung.

Den in der Einleitung erörterten Verhältnissen entspricht es, daß in großen Zügen die Adrenalinwirkung in unseren Versuchen an isolierten Ringmuskelstreifen aus der Kammermitte sich nicht von der vor allem von Gottlieb[1]) studierten Adrenalinwirkung am isolierten Herzen unterscheidet.

Wie aus den Versuchen 1, 2, 3 und 4 deutlich hervorgeht, läßt Adrenalin auch am isolierten, schlagenden Kammerstreifen das allgemeine

[1]) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. **38**, 99. 1897; **43**. 286. 1899.



Hauptkennzeichen seiner Herzwirksamkeit, eine Besserung der Herztätigkeit, hervortreten. Auch an diesen isolierten Herzteilen ist die Adrenalinwirkung häufig einer Deutung im Sinne des „Einflusses auf den Förderungsnerven des Herzens“ zugänglich, insofern, als eine Steigerung der Frequenz in fast allen diesen Versuchen deutlich hervortritt, soweit in ihnen eine Adrenalinwirkung überhaupt zur Geltung kommt. Weniger gleichmäßig ist der Einfluß des Adrenalins auf die Amplitude. Eine Besserung der Schlaggröße unter Adrenalin tritt häufig deutlich zutage, indessen finden sich auch Versuche, an denen gerade an der Amplitude eine Wirkung des Adrenalins vollkommen vermißt wird.

Unsere Versuche, bei denen die Schlagleistung des Herzens mancherlei Störungen unterlag, boten nun besondere Gelegenheit, auch die augenfälligste Leistung des Adrenalins als Erregungsmittel der Herztätigkeit zu prüfen, nämlich seine Fähigkeit, das stillstehende Herz wieder zur spontanen Schlagtätigkeit zurückzuführen.

In dieser Eigenschaft erwies sich in unseren Kammerstreifenversuchen das Adrenalin nicht von besonders weitreichender Leistungsfähigkeit. Nur in einem einzigen Versuch (Versuch 3, vorletzte Darreichung von Adrenalin) gewinnt man den Eindruck, daß Adrenalin die kurz darauf erfolgende Ablösung des Stillstandes durch eine neue Schlagperiode begünstigt oder eingeleitet habe. In anderen Versuchen bei stillstehenden Herzstreifen vermochte Adrenalin, und zwar sowohl in kleinen wie in großen Konzentrationen, den Stillstand nicht aufzuheben. Wenn es nun auch nicht angängig ist, eine solche wiederbelebende Wirksamkeit des Adrenalins in jedem Falle zu verlangen, so bietet doch die Anordnung unserer Versuche eine Vergleichsmöglichkeit zur ungefähren Bemessung des Wirksamkeitsbereichs dieser Adrenalinwirkung. In Versuch 3 z. B. gelang es, das stillstehende Herz, bei dem Adrenalin versagt hatte, durch mäßige mechanische Reize zur rhythmischen Spontantätigkeit zurückzuführen. Verglichen also mit dieser wiederbelebenden Fähigkeit mechanischer Reize bleibt die tätigkeitsfördernde Wirkung des Adrenalins jedenfalls zurück.

Bis zu einem gewissen Grade ist dieser Vergleichsversuch zwischen mechanischer und Adrenalinreizung auch imstande, den Einwand zu entkräften, daß unsere Adrenalinversager mit einer zu starken Belastung des Herzstreifens zu erklären seien. Daß ein über unsere stets sehr geringe Belastung hinausgehender mechanischer Dehnungsreiz nicht nur keine schädigende Wirkung auf das Herz ausübt, wie eine solche starken mechanischen Reizen übereinstimmend zugesprochen wird, sondern sogar eine außerordentlich lange, in unsern andern Versuchen kaum wieder erreichte Periode regelmäßiger, ununterbrochener Schlagtätigkeit einleitet, ist ein deutliches Kennzeichen dafür, daß das Adre-



nalin gerade an diesem Herzstreifen die erforderlichen günstigen Spannungs- („Füllungs"-) Bedingungen vorgefunden hat.

In einer anderen Richtung dagegen bestätigen unsere Kammerstreifenversuche die Brauchbarkeit des Adrenalins als Erregungsmittel darniederliegender Herzfunktion. In vielen unserer Versuche arbeitet der Herzstreifen, wie erwähnt, in Form Lucianischer Perioden. In einzelnen Versuchen wurde nun die Dauer dieser Schlagperioden deutlich unter Adrenalinzufluß gebessert. In andern Versuchen freilich ist eine Entscheidung in dieser Frage schwer, weil, wie aus einzelnen Versuchsprotokollen hervorgeht, die Intervalle dieser Lucianischen Perioden mehrfach auch spontan sich fortschreitend verkleinerten. In einzelnen Fällen, und zwar auffälligerweise gerade bei hohen Adrenalindosen war diese Verlängerung der Schlagperioden sogar der einzig merkliche Adrenalineinfluß, während Frequenz und Amplitude keine Veränderung erkennen ließen.

Über die Dosierung des Adrenalins geben unsere Versuche insofern keinen einheitlichen Anhaltspunkt, als die Wirksamkeit bestimmter Dosen in den einzelnen Versuchen und in den einzelnen „Lebensstadien" des einzelnen Streifens verschieden war. In mehreren Fällen, besonders an frischen, erst kurz überlebenden Streifen, waren bereits ziemlich kleine Adrenalinkonzentrationen (2 : 1 000 000) wirksam, während diese Konzentrationen und auch noch geringere in den Endstadien der gleichen Herzstreifen, wie auch in andern Versuchen, noch unwirksam waren. Umgekehrt wirkten bei einzelnen Versuchen auch hohe Dosen bessernd (Versuch 2), während in anderen diese unphysiologisch hohen Konzentrationen eine Verschlechterung der Herztätigkeit hervorriefen (z. B. Versuch 4 und 5).

Zum Vergleich waren nun auch 2 Versuche mit Längsstreifen angestellt. Die Längsstreifen reichten von der Mitte des Vorhofes bis zur Herzspitze und sind also als ziemlich ganglienreich anzusehen. In beiden Versuchen trat eine deutliche fördernde Wirkung des Adrenalins ein, jedenfalls bei nicht zu starken Dosen, und man kann sagen, daß in der Wirkung kein besonderer Unterschied ist zwischen einem nervenreichen Längs- und einem nervenärmeren Querstreifen. In Versuch 5 finden wir z. B. eine Vermehrung der Frequenz und eine deutliche Besserung der Amplitude sowohl in systolischem wie in diastolischem Sinne. Genau wie einige Ringstreifen arbeitete auch ein Längsstreifen (Vers. 6) trotz Sauerstoffzufuhr in Form Lucianischer Perioden. Auch bei diesem Längsstreifen fanden wir die Brauchbarkeit des Adrenalins als Erregungsmittel bestätigt, indem eine deutliche Verlängerung der Schlagperioden unter Vergrößerung der Schlaghöhe und Verkürzung der Stillstandsperioden eintrat.

Dagegen finden wir in beiden Versuchen, die mit Längsstreifen an-



gestellt wurden, daß größere Dosen Adrenalin keinen anregenden Einfluß mehr ausübten und einen ziemlich plötzlichen Stillstand zur Folge hatten. Dieser Stillstand ließ sich weder durch mechanische Reize noch durch kleinere Adrenalingaben, die nach Durchspülung wieder gegeben wurden, beheben.

Wir haben endlich auch Herzstreifen, die von vornherein nicht schlugen und auch durch kein anderes Mittel zum Schlagen zu bringen waren, in den Bereich unserer Untersuchung gezogen, teils um das Bild, das wir vom Adrenalin als Wiederbelebungsmittel gewonnen hatten, zu vervollständigen, teils auch, um die Frage der Tonusänderung unter dem Einfluß des Adrenalins einer Prüfung zu unterziehen. Diese Versuche sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Am wichtigsten schien zunächst, diese Frage an den ganglienarmen Kammerstreifen zu betrachten. Bereits aus den Versuchen an schlagendem Herzstreifen hatte sich ergeben, daß, wenn bei diesen Stillstände von merklicher Dauer eingetreten waren, eine Adrenalingabe fast regelmäßig zur Wiederbelebung der Schlagtätigkeit außerstande war. Wie zu erwarten war, bestätigen die Versuche der Tabelle I, die einer Wiederbelebung noch weniger zugänglich sein mußten, dieses Ergebnis in vollem Umfange. In keinem Falle gelang es, weder mit niederen noch mit hohen Adrenalindosen, eine Wiederkehr der Schlagtätigkeit zu bewirken.

Auch in der Frage der Tonusbeeinflussung dienen diese Versuche an ruhenden Kammerstreifen eigentlich nur der Bestätigung derer an schlagenden Herzstreifen. Ebensowenig wie sich dort unter Adrenalin eine merkliche Änderung der Tonusverhältnisse in der Ruhelage beobachten ließ, wurde auch hier bei den ruhenden Herzstreifen der einmal vorhandene Spannungszustand trotz der geringen und Spannungsänderungen hinreichend zulassenden Belastung durch Adrenalin irgendwie verändert.

B. Physiologische Beobachtungen.

Neben diesen Beobachtungen über die Art des Adrenalineinflusses auf die Schlagtätigkeit verschiedener Herzteile boten nun unsere Herzstreifen reichlich Gelegenheit, Erfahrungen über die physiologischen Eigenschaften losgelöster, überlebender Herzteile zu sammeln. Vor allem die Gruppenbildung nach Art der Lucianischen war schon Loewe als eine häufige Äußerungsform der Schlagtätigkeit seines Herzmuskelpräparates aufgefallen. Unter den Bedingungen, unter denen diese Streifen isoliert werden und arbeiten, wäre es am naheliegendsten gewesen, analog den älteren Klärungsversuchen der Stanniusschen Ligatur eine Reizwirkung als Ursache anzuschuldigen. Schon Luciani und Langendorff haben diese Erklärung der Periodenbildung

verworfen. Während der kurze, beim Säuger nur ganz flüchtige, beim Frosch und bei der Schildkröte gleichfalls nach einiger Zeit verschwindende, durch die Atrioventrikularligatur erzeugte Stillstand nach Gaskell durch die Wirkung des Atropins als Vagusreizung erwiesen werden kann, hat sich Atropin gegen die Gruppenbildung, die Luciani und Langendorff untersucht haben, als unwirksam erwiesen. Diese Widerlegung einer Vagusreizungshypothese kann von uns auch für die nach dem hier beschriebenen Verfahren isolierten Herzstreifen bestätigt werden. Es war schon von vornherein anzunehmen, daß Eingriffe, wie die von uns zur Isolierung und Suspension vorgenommenen als gelindere oder zum mindesten nicht als schwerere zu betrachten sind als die Fadenligierung. Das betont schon Loewit (a. a. O.), wenn er der Durchschneidung mit der scharfen Schere den Vorzug wesentlich weniger eingreifender Schädigung vor der Ligatur, ja sogar vor dem Rasiermesserschnitt, bei dem das Herz mehr oder weniger gespannt werden muß, zuspricht. Alledem entsprechend haben wir bei der mehrfachen Anwendung von Atropin in großen und kleinen Dosen in frühen und späten Stadien der Überlebefrist unserer Streifen niemals eine Beseitigung, ja überhaupt keine wesentliche Beeinflussung der Gruppenbildung beobachtet. Nur in einem Falle (Versuch 3) erzeugte Atropin eine Steigerung von Frequenz und Amplitude, wie am Gesamtherzen und ähnlich wie die darauf folgende Gabe von Adrenalin, nur in 10fach höherer Dosis als dieses. In einem andern Falle, gleichfalls dem einzigen — Versuch 1 —, wurde eine leichte Kürzung der schlagfreien Pausen festgestellt (man vergleiche jedoch hierzu die im Versuchsprotokoll gemachten einschränkenden Bemerkungen). Auch hat das Atropin eine etwa der Adrenalinwirkung entgegenstehende Vagusreizung niemals in dem Sinne auszutilgen oder zu mindern vermocht, daß etwa eine Adrenalingabe, wie wir sie nach vorausgeschickter Atropinisierung hatten einwirken lassen, in ihrer Wirkung irgendwelche Verstärkung oder Erleichterung durch solche Atropinvorbehandlung hätte erkennen lassen.

Auch die Annahme einer Ermüdungsgenese lehnt schon Luciani selbst ab. Freilich führt er als scheinbar für die ursächliche Beteiligung einer Ermüdung sprechend an, daß während der Perioden eine Abnahme der Leistungsfähigkeit, d. h. der Pulsgröße zu beobachten sei. Bei uns ist nicht einmal dies der Fall, vielmehr nimmt gerade die Pulsgröße häufig im Verlauf einer Gruppe zu. Als unbedingt gegen die Ermüdung sprechend hebt Luciani hervor, daß die Anfangspulse späterer Gruppen — also nach erfolgter Erholung in der Stillstandsperiode — niedriger sind als die Endpulse vorausgegangener. Dies ist in unsern Versuchen ganz besonders ausgeprägt, doch möchten wir annehmen, daß diese Erscheinung, die ja mit der von Bowditch beschriebenen Trep-





penbildung aufs engste zusammenhängt, unabhängig von der Gruppenbildung zu erörtern wäre.

Vor allem aber liefern nun unsere Versuche wichtige Beiträge zur Frage der Erstickungshypothese, auf deren Annahme die bisherigen Untersucher sehr übereinstimmend sich geeinigt haben. Da lassen denn unsere Versuche zunächst die Beobachtung machen, daß es für die Entstehung der von uns beobachteten Gruppenbildung gleichgültig erscheint, ob wir den Kammerstreifen mit oder ohne Sauerstoffdurchperlung seiner Umspülungsflüssigkeit überleben lassen. Mindestens ebenso ausgeprägt wie in denjenigen Versuchen, in denen die Sauerstoffzufuhr unterblieb, tritt die Gruppenbildung in einer größeren Zahl der anderen unter reichlicher Sauerstoffdurchleitung angestellten Versuche hervor. So konnten wir denn auch nichts von jener regelmäßigen zeitlichen Abhängigkeit des Auftretens der Gruppenbildung von dem Erstickungsverlauf beobachten, wie sie Öhrwall feststellt. Bei ihm dauerte es 7—60 Minuten nach der kompletten Sauerstoffabsperrung, bis die Gruppenbildung auftrat. Bei uns war sie meistens schon von allem Anfang an ausgeprägt, also oft genug bereits wenige Minuten nach der Lostrennung des Herzstreifens. Regelmäßig nimmt ferner bei Öhrwall die Schlaggröße in den Schlagperioden mit fortschreitender Erstickung ab. Bei uns hingegen fehlt dieses ganze Nebeneinandergehen von Erstickung und Änderung der Dauer, des Abstandes und der Schlaggröße der Schlagperioden. Auch wenn wir reichlich Sauerstoff durch das Gefäß schickten, nahm oft die Ausschlagsgröße ab, die Häufigkeit und Dauer der Stillstände zu. In der Mehrzahl der Fälle, und zwar wiederum völlig unabhängig von der Sauerstoffzufuhr nahm die Schlagleistung, die Frequenz und die Dauer der Schlagperioden zu, die Dauer der Stillstandsperioden ab, mehrfach sogar so weit, daß sie regelmäßiger Schlagtätigkeit Platz machten. Auch wenn wir die sauerstoffgesättigte Umspülungsflüssigkeit in den Fällen, in denen wir Sauerstoff ständig zuführten, durch neue im Aufbewahrungsgefäß zunächst noch nicht mit Sauerstoff gesättigte Lösung ersetzten, sahen wir keinen ungünstigen Einfluß an der Gruppenbildung. Insbesondere können wir mehrfache Beobachtungen anführen, in denen zunächst eine fortdauernde Verschlechterung der Schlagperioden und ein Zunehmen der Stillstandsperioden bis zu länger anhaltendem Stillstand aufgetreten war. Daraus müßte man dann also schließen, daß ein Erstickungseinfluß, der etwa in der Unzulänglichkeit unserer Sauerstoffzuleitung zu suchen wäre, eine immer mehr hervortretende Wirkung erzeugt hätte. Unter unverändertem Weiterbestehen solchen Erstickungsgrades aber beobachteten wir dann mehrfach die Herausbildung einer ununterbrochenen längeren Schlagperiode und selbst nach deren Beendigung eine wesentlich geringere Neigung

zur Gruppenbildung und zur Leistungsverschlechterung als vor der Aktionsperiode.

Es wäre nun kurz noch auf eine weitere Erscheinung einzugehen, die Luciani (a. a. O., S. 126) gefunden hat und Öhrwall (a. a. O., S. 49) bestätigen konnte, nämlich eine als Folge der Kammerligatur, sowohl an der Herzspitze, wie auch an höheren Kammerteilen auftretende, nach einiger Zeit, und zwar nach 5—10 Minuten nachlassende Contractur. Während Kronecker[1]) diese Contracturen Lucianis fälschlich durch Versuchsfehler erklärte, nennt Öhrwall sie mit Recht ein Zeichen des mechanischen Insultes. Diese Tonussteigerung, die auch — oder gerade — im Ruhezustand zu beobachten ist, fehlt nun bei uns vollkommen. Scheinbare Vertiefung des diastolischen Tonus während der Schlagperioden haben wir freilich mehrfach zu verzeichnen. Sie tritt gerade gegenüber dem niedrigeren Tonus der angrenzenden Stillstandsperioden hervor. Diese besonderen „Contracturen" treten zwar auch am deutlichsten in den Anfangsstadien des einzelnen Versuches hervor. Dies scheint aber auch die einzige Ähnlichkeit mit Lucianis Contracturen zu sein. Einen Hinweis, wie sich diese Tonussteigerungen erklären könnten, liefert die Beobachtung, daß sie meist im Verlauf jeder einzelnen Periode abnehmen. Nun ist aber bekannt, daß gerade im Anfangsteil der Bowditchschen Treppenbildung (s. unten), die in allen diesen Fällen nicht fehlte, die Pulse besonders gedehnt verlaufen, und auch in unseren Kurven tritt deutlich zutage, daß die Diastole in diesen Fällen scheinbarer Contractur nur deswegen nicht den Erschlaffungsgrad der Ruhepausen erreichte, weil bei dem gedehnten Ablauf der Erschlaffung sich vorzeitig bereits wieder eine neue Systole aufsetzte. Wir können also Öhrwall auch auf Grund des Fehlens echter Contracturen in dem Punkt bestätigen, daß er dem mechanischen Eingriff keineswegs die beobachteten Aktionsbesonderheiten zugeschrieben wissen will, denn wir können darüber hinaus aus dem Fehlen dieser Folgen mechanischen Insultes in unseren Versuchen schließen, daß die von uns geübte Ausschneidung, wie bereits oben ausgeführt, einen wesentlich geringeren Eingriff darstellt, als die Ligatur Öhrwalls und früherer Untersucher.

Eine dritte Erscheinung, die am Herzen unter gewissen experimentellen Bedingungen beobachtet werden kann, ist die Treppenbildung. Reizt man ein stillstehendes Herz nach einer Ruhepause rhythmisch, so sind diejenigen Treppenerscheinungen, die nach ihrem Beobachter Bowditchsche Treppe genannt sind, zu beobachten. Die Pulse sind dann im Anfang sehr niedrig und gedehnt und nehmen an Höhe zu, an Dauer ab. Eine zweite Art der Treppenbildung ist die kontinuierlich durch

[1]) Ludwigs Festgabe, Leipzig 1875, S. 192.

alle Schlaggruppen hindurchgehende Erstickungstreppe, die Öhrwall in seinen Versuchen beobachten konnte. Eine andere Form der absteigenden Treppe erhielt Öhrwall dann, wenn die Frequenz seiner elektrischen Reize zu groß war. Er beobachtete dann eine absteigende, das Spiegelbild der Bowditchschen bildende Treppe innerhalb der einzelnen Perioden.

Die letzte dieser Treppenbildungen haben wir nur in einem einzigen Versuch beobachten können, ohne daß wir aus diesem, den übrigen ganz analog angeordneten Versuch irgend etwas über die Entstehungsbedingungen auszusagen vermöchten. Mit großer Regelmäßigkeit beobachteten wir dagegen eine Treppe nach Art der Bowditchschen. In jeder einzelnen Periode nehmen die Kontraktionen allmählich an Höhe beträchtlich zu, sich dabei mehr oder weniger asymptotisch auf ein gleichmäßiges Systolenmaximum einstellend. Die Dehnung der Anfangskontraktionen trat bei uns nicht regelmäßig hervor, die Frequenz nahm gewöhnlich im Verlauf des Treppenanstieges wie überhaupt gegen Ende einer jeden Gruppe hin ab. Über die Entstehungsbedingungen dieser von uns beobachteten, der Bowditchschen offenbar sehr nahestehenden Treppenbildung lassen unsere Versuche eindeutige Aussagen nicht zu. Unsere Treppen unterscheiden sich insofern von den von Öhrwall[1]) studierten, als Atropin den seinigen entgegenwirkt, während es in unseren Versuchen auch auf diese Erscheinung ohne Einfluß blieb. Öhrwall entnimmt seinen Versuchen, daß, je vorgeschrittener das Absterbe- oder Erstickungsstadium des Herzteiles sei, um so leichter die Treppe eintrete. Im weiteren Verlauf seiner Erstickung prägt sich die Treppenbildung immer mehr aus. Alle solche Regelmäßigkeiten konnten wir nicht beobachten. Dagegen ergibt sich auch aus unseren Versuchen, daß, wie dies Öhrwall für die Treppenbildung im Gegensatz zur Gruppenbildung hervorhebt, die Treppe keineswegs nur als Erstickungssymptom aufzufassen ist, wiewohl Öhrwall für seine Fälle sie als ein solches erwiesen hat. Auch nach unseren Versuchen kann man schließen, daß die Treppe zwar nicht gerade als eine unter physiologischen Verhältnissen auftretende Erscheinung zu betrachten ist, daß sie aber (und zwar nicht nur „mutmaßlich", wie sich Öhrwall ausdrückt) auch durch andere Umstände als die Erstickung herbeigeführt werden kann.

Zusammenfassung.

Aus den hier mitgeteilten Untersuchungen lassen sich zusammenfassend die folgenden Ergebnisse entnehmen:

[1]) Skand. Archiv f. Physiol. 7, 235. 1897.



A. Physiologisches:

1. Nach der von Loewe beschriebenen Methode lassen sich Muskelstreifen aus allen Teilen des Froschherzens, insbesondere auch ganglienarme Streifen aus tiefen Kammerteilen, stundenlang in rhythmischer Schlagtätigkeit überlebend erhalten.

2. Auch an solchen überlebenden Herzstreifenpräparaten lassen sich häufig die am überlebenden Gesamtherzen beobachteten Erscheinungen der Gruppen- und Treppenbildung feststellen.

3. Die von den bisherigen Untersuchern übereinstimmend angenommene Erklärung der Gruppenbildung (Lucianische Perioden) als einer Erstickungserscheinung läßt sich nach den Beobachtungen am Herzstreifenpräparat nicht aufrechterhalten.

4. Auch für die Treppenbildung (Bowditchsche Treppe) ist eine solche mehrfach angenommene Erstickungsgenese nach den hier mitgeteilten Untersuchungen unzutreffend.

5. Beide Erscheinungen treten unabhängig von dem Grade der Sauerstoffversorgung, ferner auch unabhängig von dem Gangliengehalt des Herzpräparates auf.

B. Pharmakologisches:

6. Adrenalin ist auch am schlagend überlebenden Herzstreifenpräparat wirksam. In großen Zügen unterscheidet sich seine Wirkung an diesem Präparat nicht von seiner Wirkung auf das gesamte, unter Erhaltung der Acceleransapparate überlebende Herz.

7. Die Adrenalinwirkung ist unabhängig von dem Gangliengehalt des Herzstreifens.

8. Wie an anderen Organen sind auch am Herzmuskelstreifen mitunter bereits niedrigste Adrenalindosen wirksam.

9. Hohe Adrenalindosen können am Herzmuskelstreifen lähmend wirken.

10. Die Adrenalinwirkung am Herzmuskelstreifen erstreckt sich nicht immer gleichmäßig auf die Förderung sämtlicher Funktionen des Herzens. Mitunter tritt nur eine Beschleunigung der Frequenz, mitunter nur eine Vergrößerung der Schlaghöhe hervor.

11. Die „wiederbelebende“ Wirkung des Adrenalins ist ziemlich begrenzt. Seine Befähigung zur Wiedererweckung erloschener rhythmischer Schlagfähigkeit bleibt hinter derjenigen einfacher mechanischer Reize wesentlich zurück.

12. Auch die Atropinwirkung am Herzmuskelstreifen zeigt keine wesentliche Verschiedenheit von der am Gesamtherzen.



Literatur.

1. Loewit, Archiv f. d. ges. Physiol. **23**, 313. 1880.
2. Gaskell, Journ. of Physiol. **4**, 43. 1883—1884.
3. Hoffmann, Archiv f. d. ges. Physiol. **60**, 142. 1895.
4. Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologíe des Nervensystems. Leipzig 1903, S. 91.
5. Gerlach, Virchows Archiv **66**, 211. 1876.
6. Olliver und Schäfer, Journ. of Physiol. **17**, 9. 1894—1895.
7. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **38**, 99. 1897.
8. Boruttau, Archiv f. d. ges. Physiol. **78**, 97. 1899.
9. Cleghorn, Amer. Journ. of Physiol. **2**, 273. 1899.
10. Hedbom, Skand. Archiv of Physiol. **8**, 147. 1898.
11. Hering, Archiv f. d. ges. Physiol. **99**, 245. 1903.
12. Luciani, Arbeiten aus der physiol. Anstalt Leipzig 1873, S. 194.
13. Roßbach, Sächs. Ber. **26**, 193. 1874.
14. Sokolow und Luchsinger **23**, 294. 1880.
15. Langendorff, Archiv f. Anat. u. Physiol. 1884, Suppl., S. 103.
16. Öhrwall, Skand. Archiv f. Physiol. **8**, 46. 1898.
17. Straub, Schmiedebergs Archiv **45**, 46. 1901.
18. Schelske, Meißners Jahresbericht 1860, S. 527.
19. Cyon, Sächs. Ber. **18**, 271. 1866.
20. Stewart, Journ. of. Physiol. **13**, 119, 124, 130. 1892.
21. Gottlieb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **43**, 286. 1899.
22. Krönecker, Ludwigs Festgabe, Leipzig 1875, S. 192.
23. Öhrwall, Skand. Archiv f. Physiol. **7**, 235. 1897.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Göttingen.
[Stellv. Direktor: Privatdoz. Dr. Loewe].)

Versuche über die Wirksamkeit der Nebennierenpräparate bei peroraler Zufuhr.

Von
S. Loewe und cand. med. **Marie Simon.**

Auf die Frage, inwieweit die wirksame Substanz der Nebenniere bei peroraler Darreichung noch resorptive Wirkungen zu entfalten vermag, liefert die Literatur keine zahlenmäßig verwertbare experimentelle Beantwortung. Um so sicherer erscheint diese Frage auf dem mittelbaren Wege unserer wissenschaftlichen Erfahrungen über den gesamten Wirkungsmechanismus des Adrenalins beantwortet. Wir kennen seine leichte Zerstörbarkeit, zumal in alkalischen Medien von der Art des Darmsaftes, kennen außerdem die Flüchtigkeit seiner Wirkung, die wir unserem Verständnis näher bringen, indem wir das Adrenalin als ein vom Konzentrationsgefälle abhängiges Potentialgift auffassen. Das alles läßt uns von vornherein eine starke Herabminderung seiner Fernwirkung bei Zuführung durch den Magendarmkanal erwarten.

Diese Überzeugung von der mangelhaften Wirksamkeit seiner peroralen Applikation, die in allen einschlägigen Werken in der Übergehung dieses Applikationsweges den allerdeutlichsten Ausdruck findet, hat die Verführung des Praktikers durch die Bequemlichkeit der peroralen Ordination und seine Bestechung durch den einen oder anderen Scheinerfolg einer solchen Tropfenzufuhr per os nicht verhindern können. Zumal einige neuere Empfehlungen der peroralen Anwendung des Adrenalins von nicht unmaßgeblicher Seite ließen es uns daher geboten erscheinen, bei der Anwendung eines neuen Verfahrens auf eine Anzahl anderer Fragestellungen dessen Eignung für die Prüfung gefäßverengender, gefäßwandabdichtender und entzündungswidriger Wirkungen zu einem näheren Eingehen auf die peroralen Wirkungsmöglichkeiten des Adrenalins zu benutzen.

Das von uns benutzte Verfahren, das der eine von uns in zahlreichen verschiedenartigen Untersuchungen[1]) ausgearbeitet und bewährt gefunden hat, entstammt den interessanten Untersuchungen Rosenows[2]) über pharmako-

[1]) Demnächst zu veröffentlichende Untersuchungen Loewes; s. auch A. Redemann, Inaug.-Diss. Göttingen 1917.

[2]) Diese Zeitschr. 4, 427. 1915.



logische Gefäßwandabdichtung. Es beruht auf der von Paul Ehrlich beschriebenen, später insbesondere von Wessely[1]) studierten Ausscheidung von subkutan verabreichtem Fluoreszeinnatrium in die Vorderkammer des Auges. Diese Farbstoffausscheidung kann als Gradmesser für die Durchlässigkeit der Ciliargefäßwand gelten. Lokale Entzündungsreize beschleunigen, auch wenn sie nur auf reflektorischem Wege von den sensiblen Nervenendigungen aus zu regionärer Gefäßerweiterung führen, die Fluoresceinausscheidung in die Vorderkammer, gefäßabdichtende Einflüsse schieben den Zeitpunkt des ersten Erscheinens von Fluoreszein in der Vorderkammer hinaus.

Unser Vorgehen gestaltete sich in Anlehnung an die erwähnten Untersuchungen folgendermaßen: Den Versuchstieren (Kaninchen) wurde Fluoreszeinnatrium (0,625 g pro kg in 5 proz. wässeriger Lösung) unter die Rückenhaut gespritzt und der Zeitabstand zwischen der Einspritzung und dem Erscheinen der allerersten sichtbaren Farbstoffspuren im Vorderkammerwasser bestimmt. Dieser Zeitabstand („Ausscheidungsdauer") wurde ermittelt:

1. in Kontrollversuchen an unbehandelten Kaninchen;
2. bei gleichzeitiger intravenöser Applikation von Adrenalin;
3. nach vorausgegangener peroraler Adrenalindarreichung;
4. in einigen Nebenversuchen wurde auch die Wirksamkeit subkutaner Adrenalingaben zum Vergleich herangezogen.

Einige Punkte sind bei der Anstellung und Beurteilung derartiger Versuche zu beachten:

1. Vergleichbare Zahlen sind an verschiedenen Tieren nur unter der Voraussetzung zu erwarten, daß die Ausschläge aus der Fehlerbreite der Normalversuche herausfallen. Die Schwankungsbreite der Ausscheidungsdauer des Fluoreszeins in die Vorderkammer des normalen, unbehandelten Kaninchens ist aber auch bei gleicher Fluoreszeindosierung und gleichmäßiger Wahl der Injektionsstelle nur dann gering, wenn „gleichartige" Tiere verwendet werden. Für diese „Gleichartigkeit" ist vor allem (mehr noch als die Größe) das Alter bestimmend. Junge Tiere scheiden, sei es daß die Aufsaugungsfähigkeit des Unterhautzellgewebes oder auch die Durchlässigkeit ihrer Gefäßwände größer ist, den Farbstoff wesentlich schneller in die Vorderkammer aus, als alte. Wir haben auf diesen Punkt dadurch Rücksicht genommen, daß wir nur gleichartige Tiere in eine Versuchsserie einbezogen, so in die Versuche der Tabelle I lauter junge, zwei gleichaltrigen Würfen entstammende Tiere, in die Versuche der späteren Tabellen nur alte, ausgewachsene von ungefähr gleichem Gewicht. (Es bedarf kaum besonderer Erwähnung, daß auch auf die Art der Einspritzung Rücksicht zu nehmen ist; gerät die Spritze unter die Faszie oder gar in ein Gefäß, so taucht das Fluoreszein mit bedeutend verminderter Latenzzeit im Auge auf.)

2. Eine gewisse Schwierigkeit liegt auch in der Wahl des für die Adrenalineinverleibung geeignetsten Zeitpunktes. Für die Versuche, bei denen Adrenalin in die Ohrvene eingespritzt wird, ist diese Wahl leicht, denn es ist bekannt, daß die Gefäßwirkung fast unmittelbar im Augenblick der Einspritzung beginnt und bei höheren Dosen, wie wir sie verwendeten, bis zu 40 Minuten anhält. Dementsprechend konnten wir in diesen Versuchen Adrenalin- und Fluoreszeininjektion ungefähr gleichzeitig vornehmen. Anders bei der peroralen Darreichung. Hier

[1]) Verhandl. d. ophth. Ges. Heidelberg 1901.



war beim Ausbleiben einer Adrenalinwirkung der Einwand möglich, daß zur Zeit des Einsetzens der Fluoreszeinausscheidung die Adrenalinwirkung noch nicht zur Entfaltung gekommen oder bereits wieder abgeklungen sei. Unsere Versuche begegnen diesem Einwand: die Schlundsondendarreichung der Adrenalinlösung wurde um wechselnde Zeitabstände (zwischen 29 und 58 Minuten) der beginnenden Fluoreszeinausscheidung vorangeschickt. Ferner wurde der Färbungsgrad des Kammerwassers auch über den Zeitpunkt des ersten Auftretens von Fluoreszein hinaus noch sorgfältig beobachtet. Bei den intravenös behandelten Tieren kam nämlich die Adrenalinwirkung außer in einer Verzögerung des ersten Auftretens des Farbstoffes auch noch in einer dauernd verminderten Färbung des Kammerwassers zum Ausdruck. Wir wollen vorweg nehmen, daß auch nach dieser Richtung hin sich ein Adrenalineinfluß nach peroraler Gabe niemals beobachten ließ.

Tabelle I.

Versuch Nr.	Tier Nr.	Adrenalindosis mg	Applikationsweg des Adrenalins	Adrenalingabe ging der Fluoreszeinausscheidung voraus um Min.	Fluoreszeinausscheidg. beginnt nach Min.	Fluoreszeinausscheidg. beginnt im Durchschnitt nach Min.	Demnach Verzögerung um %	Demnach Verzögerung im Durchschnitt %
1	35	—	—	—	8	6,5		
2	9	—	—	—	5			
3	9	—	—	—	6			
4	8	—	—	—	6			
5	7	0,4	Ohrvene	29	31	23,5	378,0	262
6	8	0,4	,,	9	11		84,5	
7	12	0,4	,,	17	18		177,0	
8	7	0,6	,,	15	33		407,0	
9	10	0,5	u. d. Rückenhaut	> 60	> 60			823
10	13	0,6	,,	† binnen 5 Min.				
11	11	1,0	,,					
12	24	**15,0**	Schlundsonde	31	13	9,5	69,3	46
13	6	**15,0**	,,	30	8		25,6	

Tabelle II.

Versuch Nr.	Tier Nr.	Adrenalindosis mg	Applikationsweg des Adrenalins	Adrenalingabe ging der Fluoreszeinausscheidung voraus um Min.	Fluoreszeinausscheidg. beginnt nach Min.	Fluoreszeinausscheidg. beginnt im Durchschnitt nach Min.	Demnach Verzögerung um %	Demnach Verzögerung im Durchschnitt %
14	5	—	—	—	28	21,4	—	
15	15	—	—	—	13			
16	4	—	—	—	13		—	
17	17	—	—	—	38		—	
18	20	—	—	—	15		—	
19	79	0,4	Ohrvene	38	38	45,0	77,5	**110,0**
20	9	0,4	,,	52	52		143,2	
21	35	**15,0**	Schlundsonde	58	27	17,3		**< 0!**
22	78	**36,0**	,,	29	14			
23	26	**40,0**	,,	30	9			



Die Versuchsergebnisse finden sich in den vorstehenden Tabellen I und II zusammengestellt. Von einer ausführlichen Wiedergabe der Versuchsprotokolle können wir absehen, da die Tabellen alles Wissenswerte umfassen.

Wie die Tabellen I und II zeigen, äußert sich die Wirksamkeit intravenös angewandten Adrenalins in unserer Versuchsanordnung deutlich in Gestalt einer Verzögerung der Fluoreszeinausscheidung in die Vorderkammer. Am augenfälligsten zeigen dies die Durchschnittszahlen, insbesondere wenn nicht der absolute Zeitunterschied ins Auge gefaßt wird, sondern dieser in Prozentzahlen der normalen Durchschnittsdauer der Fluoreszeinausscheidung ausgedrückt wird. Dann ergibt sich aus der Tabelle I, die wegen der ganz besonderen Gleichartigkeit des benutzten Tiermaterials die besten Übereinstimmungen aufweist, eine Verzögerung des ersten Auftretens des Farbstoffes um durchschnittlich das Dreifache der normalen Latenzzeit. Auch in den Versuchen der Tabelle II äußert sich die Wirksamkeit der intravenösen Adrenalinbehandlung bei Betrachtung der Prozentzahl der durchschnittlichen Verzögerung in einer Verlängerung der Latenzzeit auf mehr als das Doppelte der Durchschnittszahl der Normalversuche dieser Tabelle. Abgesehen von diesen Durchschnittszahlen tritt die Wirksamkeit des Adrenalins in jedem einzelnen Versuch deutlich hervor, gleichfalls wieder besonders ausgeprägt in Tabelle I; in ihr zeigt selbst der Versuch 6, der die schlechteste Adrenalinwirkung aufweist, noch eine sehr merkliche Verzögerung der Fluoreszeinausscheidung auch gegenüber dem Normalversuch 1, der unter den Normalversuchen dieser Serie mit der langsamsten Fluoreszeinausscheidung das ungünstigste Vergleichsobjekt bildet. Nur der Versuch 19 der Tabelle II ist von geringerer Beweiskraft, weil seine Fluoreszeinzahl mit der des Normalversuchs 17 zusammenfällt, also gerade noch an die alleroberste Fehlergrenze der Normalversuche heranreicht.

Die subkutane Gabe erweist sich unerwartet stark wirksam. Im Gegensatz zu manchen Literaturangaben[1]), nach denen an die subkutane Darreichung wesentlich geringere Erwartungen zu knüpfen waren, kommt in dem einen Versuch, in dem die Beobachtung der Fluoreszeinausscheidung nicht durch den Tod der Versuchstiere vereitelt wurde, die Verzögerung der Kammerwasserfärbung der durch intravenöse Adrenalingabe hervorgerufenen zum mindesten gleich. In den beiden anderen Subkutanversuchen führten, ehe die Fluoreszeinausscheidung am Auge eingesetzt haben konnte, verhältnismäßig wenig größere Gaben als die bei intravenöser Darreichung stets ungefährlichen zum Tode unserer Tiere unter typischen Erscheinungen; ein Beweis mehr für die gute Wirksamkeit subkutan zugeführten Adrenalins.

[1]) Vgl. die Notiz des einen von uns in den Therap. Monatsheften 1918, S. 89.

Für die perorale Darreichung haben wir absichtlich die ganz außerordentlich hohen Adrenalindosen von 15—40 mg gewählt, also Gaben, die die intravenös wirksame Dosis von 0,4 mg um das 37,5—100fache (!) übertrafen. Der Erfolg ist, wenn man von einem solchen überhaupt sprechen darf, zum mindesten als höchst gering zu bezeichnen. Die Versuche der Tabelle II (Nr. 21, 22 und 23) fallen sämtlich in die Fehlerbreite der Normalversuche. Gerade der mit der hundertfachen Dosis unternommene zeigt eine noch raschere Fluoreszeinausscheidung als jeder der Normalversuche. Nur der Versuch 12 der Tabelle I weist eine merkliche Verzögerung der Fluoreszeinausscheidung auf, auch diese jedoch gering gegenüber der Mehrzahl der intravenösen Versuche dieser Tabelle.

Versuchsergebnisse von der Art der hier berichteten, welche der therapeutischen Anwendung einer Substanz oder eines Verfahrens ein ungünstiges Horoskop zu stellen nahelegen, müssen von seiten der praktischen Anhänger des gleichen Behandlungsverfahrens stets den Einwand gewärtigen, „daß Laboratoriumsbeobachtungen an normalen Tieren für die Wirksamkeit am kranken Menschen weitgehend unverbindlich seien". Weshalb denn experimentell-therapeutische Prüfungsmethoden gegenüber rein pharmakologischen immer das erstrebenswertere Ziel darstellen müssen. Aus solchen Erwägungen haben wir unsere Fragestellung noch dahin erweitert, ob nicht vielleicht die am normalen Gefäßapparat nach unseren oben berichteten Versuchen praktisch gleich Null zu setzende Wirksamkeit peroraler Adrenalingaben sich erhöht, wenn pathologisch erweiterte Gefäße als Angriffspunkt dargeboten werden. Im Hinblick auf die a. a. O. erwähnten Indikationsgebiete der Praxis haben wir daher zu den gesunden Testobjekten der Tabellen I und II noch experimentell-pathologische hinzugefügt. Wir haben die gleiche Prüfungsmethode des Fluoreszeinaustritts in die Vorderkammer benutzt, um die Beeinflussung der Farbstoffausscheidung durch entzündlich erweiterte Ciliargefäße zu messen.

Den Entzündungsreiz setzten wir durch eine Bestreichung der Lidbindehaut mit dem Höllensteinstift. Dieser Entzündungsreiz konzentrierten Silbernitrats äußert sich an fluoreszeinbehandelten Tieren bereits nach wenigen Minuten in einer Beschleunigung des ersten Auftretens von Farbstoffspuren im Vorderkammerwasser. Die zahlreichen Prüfungen der Fluoreszeinmethode, die im hiesigen Institut gerade auch nach dieser Richtung hin unternommen worden sind, haben eine breite Grundlage für deren Brauchbarkeit zu derartigen Reizversuchen geliefert; denn es geht aus ihnen hervor, daß die „Ausscheidungsdauer" des Fluoreszeins für die Ciliargefäße der beiden gesunden Augen eines und desselben normalen Versuchstieres sehr genau gleich ist. Bereits Unterschiede von 1 Minute zwischen beiden Augen können als Hinweis auf ein anomales Verhalten eines der beiden Augen verwertet werden. Dementsprechend äußert sich die heftige Reiz-



wirkung einer Lapisbehandlung des einen Auges in einer außerordentlichen, mehrere Minuten betragenden Verkürzung der Latenzzeit verglichen mit derjenigen des anderen, unbehandelten Auges.

Unsere Versuche gingen darauf aus, eine Verminderung der Zeitdifferenz der Fluoreszeinausscheidung zwischen einem gereizten und einem ungereizten Auge des gleichen Tieres durch Adrenalin herbeizuführen.

Das Ergebnis dieser Versuche findet sich in Tabelle III:

Tabelle III.

Versuch	Tier	Adrenalindosis	Applikationsweg des Adrenalins	Fluoreszeinausscheidung beginnt am ungereizten Auge nach	Fluoreszeinausscheidung beginnt am gereizten Auge nach	Beschleunigung der Fluoreszeinausscheidung am gereizten Auge um	im Durchschnitt	um	im Durchschnitt
Nr.	Nr.	mg		Min.	Min.	Min.	Min.	%	%
17	17	—	—	38	30	8	6,5	21	27
18	20	—	—	15	10	5		33	
19	79	0,4	Ohrvene	38	38	0	2	0	4
20	9	0,4	„	52	48	4		8	
21	35	**15,0**	Schlundsonde	27	12	15	15	54	**54**

Die Kontrollversuche 17 und 18 bestätigen die starke Wirksamkeit einer solchen Lapisbehandlung. Das gereizte Auge eilt dem ungereizten in der Fluoreszeinausscheidung um 5—8 Minuten voraus. Noch sprechender werden diese Zahlen, wenn man sie zu der Ausscheidungsdauer am unbehandelten Auge in Beziehungen setzt; sie bedeuten dann eine durch den Reiz bewirkte Beschleunigung um 21—33%.

Bei dieser experimentell-therapeutischen Prüfungsmethode wird der gefäßverengende Einfluß einer auf wirksamem Wege applizierten Adrenalingabe besonders deutlich. Die Tabelle III umfaßt die gleichen Versuchstiere, die in Tabelle II im Hinblick auf das Verhalten ihres unbehandelten Auges Aufnahme finden konnten. Gerade der Versuch 19 zeigte, am normalen Auge gemessen, eine auffallend geringe Wirksamkeit des intravenös verabreichten Adrenalins. Um so mehr ist er imstande, die Wirksamkeit des Adrenalins an pathologisch erweiterten Gefäßwänden darzutun; denn gerade in diesem Versuch drückte die an den Gefäßen des ungereizten Auges nur schwach durchlässigkeitsmindernde Adrenalingabe die Zeitdifferenz zwischen dem normalen und dem gereizten Auge auf 0 herab. In dem Versuch 20 der Tabelle III gelang diese vollkommene Entzündungsbekämpfung durch Adrenalin nicht, jedoch war das Adrenalin immerhin imstande, die Ausscheidungsdifferenz zwischen beiden Augen wesentlich zu verringern (8% an Stelle des Durchschnitts von 27% an nicht mit Adrenalin behandelten Tieren), also die entzündliche Gefäßerweiterung wenigstens bedeutend zu vermindern.

Im Gegensatz zu dieser entzündungsbekämpfenden Wirkung des auf wirksamem Wege angewandten Adrenalins, auf deren Möglichkeit und praktische Brauchbarkeit auch schon von anderer Seite hingewiesen worden ist[1]), bleibt (s. Versuch 21) bei peroraler Darreichung selbst der 37fach größeren Adrenalingabe jeglicher Einfluß des Adrenalins auf das silbernitratbehandelte Auge aus. Der Versuch beweist also die Wirkungslosigkeit auch exorbitant hoher peroraler Adrenalingaben um so deutlicher, als diese auch an dem (z. B. gemäß Versuch 19) besonders adrenalinempfindlichen Substrat eines durch Entzündungsreiz erweiterten Gefäßgebietes versagen, noch um so deutlicher, als hier der Zeitabstand zwischen dem entzündeten und dem ungereizten Auge ganz besonders groß ist (Beschleunigung um 54%!).

Durch diese zweite Gruppe von Versuchen, bei der das Verhalten der beiden Augen eines und desselben Tiers verglichen wird, wird auch eine weitere Einwendung bedeutungslos, die gegen die erste Gruppe, die Versuche der Tabellen I und II, erhoben werden kann. Bei genauer Überlegung spielt sich ja der gefäßverengende Einfluß des Adrenalins nicht nur an der Ausscheidungs- sondern auch an der Aufnahmestelle des Fluoreszeins ab. Verzögerung der Ausscheidung an beiden Augen kann also sowohl auf eine Wirkung an den Ciliargefäßen wie auch auf eine solche an den Gefäßen der Fluoreszeininjektionstelle unter der Rückenhaut bezogen werden. Schon bei den ersteren Versuchsgruppen kommt es für die vorliegende Fragestellung auf diesen Punkt nicht an. Denn es handelt sich letzten Endes ja nur um einen greifbaren Nachweis der Adrenalinwirkung und um deren Fehlen bei peroraler Zuführung, gleichgültig, über welchen Angriffspunkt des Adrenalins es sich verwirklicht.

In der letzten Gruppe, den Reizversuchen, muß aber der Adrenalineinfluß auf die Fluoresceinresorption überhaupt völlig in den Hintergrund treten. Was sich am gereizten Auge bei dessen Vergleich mit dem ungereizten des gleichen Tieres als Ausscheidungsverzögerung zu erkennen gibt, kann nur auf einer Adrenalinwirkung an den Ciliargefäßen selbst beruhen. Wenn zudem diese Wirkung am gereizten Auge soviel mehr hervortritt als die Adrenalinwirkung an ungereizten Augen, so läßt dies den Schluß zu, daß überhaupt der resorptionsbeeinflussenden Wirkung des Adrenalins eine mindere Bedeutung zukommt.

Ergebnisse:

1. Es wird ein Verfahren beschrieben, mit dessen Hilfe sich die resorptive Wirksamkeit einer Adrenalingabe an einzelnen peripheren Gefäßgebieten messen läßt.

2. Mit dieser Prüfungsmethode erweisen sich intravenöse (sowie auch subkutane) Adrenalingaben als von deutlich verengernder Wirkung auf die Ciliargefäße normaler Kaninchen.

Ganz besonders wirksam ist auf diesem Wege verabreichtes Adrenalin an durch einen regionären Entzündungsreiz erweiterten Gefäßen.

[1]) Z. B. Starkenstein, Therap. Monatshefte 1917, S. 192.



3. Wird das 37—100fache einer solchen gut wirksamen Adrenalingabe per os verabreicht, so sinkt die gefäßverengende und die entzündungswidrige Wirkung des Adrenalins auf einen unbedeutenden Grad herab.

4. In Ansehung dieser schlechten Wirksamkeit selbst exorbitant hoher[1]) Dosen muß der peroralen Darreichung von Nebennierenpräparaten jede Aussicht auf resorptive Wirksamkeit abgesprochen werden.

[1]) Vgl. z. B. die Zahlenangaben des einen von uns, Therap. Monatshefte 1918, S. 91, letzter Absatz.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Göttingen.
[Direktor: Prof. W. Heubner].)

Über zyklische Seitenkettenäthylamine. I.

Einleitendes. — Die Wirkungen des C-Chinolyläthylamins. — Vergleich mit dem N-Derivat.

Von

S. Loewe.

1.

In einer Reihe von Körpern, an deren Spitze das Adrenalin und das Histamin stehen, ist von der Natur die ganze Machtfülle pharmakologischer Wirkungsbefähigung, die man im allgemeinen von komplizierter gebauten Alkaloiden hervorgebracht findet, durch Träger von verhältnismäßig einfacher chemischer Struktur verwirklicht. Sie können als ein Angriffspunkt gelten, von dem aus Klärung geschaffen werden kann, wo bisher chemische oder pharmakologische Vielgestaltigkeit den Überblick verwehrte.

Der Weg, der zu diesem Zweck beschritten werden kann, ist ein doppelter. Es kann versucht werden, das Gegebene zu sichten und zu einheitlichen Grundzügen zu fügen. Oder an das Gegebene kann aufbauend angeknüpft werden, und durch synthetische Hinzuarbeit der fehlenden Glieder kann die gesamte Reihe zur Enthüllung ihrer Gesetzmäßigkeiten gebracht werden.

In beiden Fällen, sowohl bei der Suche nach weiteren natürlichen Gruppengliedern als auch bei der Synthese von der Natur nicht gegebener Zwischenglieder, muß an die gemeinsamen Züge der Ausgangsglieder angeknüpft werden. Hier sind die chemischen Übereinstimmungen leichter aufdeckbar als die pharmakologischen. Alle die bisher bekannten Substanzen, die man als in der eingangs angedeuteten Reihe zusammengehörig empfindet, sind gekennzeichnet durch den folgenden chemischen Grundriß:

$$\bigcirc\!\!C - \overset{\beta}{}\underset{R'}{\overset{R}{C}} - \overset{\alpha}{}\underset{R_{1'}}{\overset{R_1}{C}} - N\!\begin{smallmatrix} R_2 \\ R_{2'} \end{smallmatrix}$$

d. h. durch eine ringständige Aminoäthylseitenkette. Dieses Skelett taucht trotz mannigfacher Beschaffenheit und Besetzung des Ringes,

trotz verschiedenartiger Substitution an den vier Wasserstoffatomen des Äthyls (R, R′, R_1, $R_{1'}$) und unbeschadet der primären, sekundären oder tertiären Natur des endständigen Aminostickstoffes bei den Grundkörpern der Gruppe — den adrenalinverwandten Phenolbasen, dem Histamin und dem Tryptamin — immer wieder als gemeinsamer Kern auf. Man wird es um so eher als eine sozusagen „konstitutive" Gruppeneigenschaft zu bezeichnen geneigt sein, als gerade Abweichungen von diesem Grundriß auch wichtige Änderungen in der pharmakologischen Wirksamkeit zur Folge haben. Beseitigung der Aminogruppe zieht einen vollkommenen Wechsel des pharmakologischen Charakters nach sich, Entfernung des Ringes (z. B. sein Ersatz durch die Isopropylgruppe im Isoamylamin) beseitigt oder schwächt die pharmakologische Wirkung, und jede Veränderung der Länge der Äthylseitenkette, sowohl die Verkürzung zur Methylgruppe als auch die Vermehrung über die Zweizahl der Kohlenstoffatome hinaus, bringt eine Abschwächung der Wirkung[1]) mit sich.

2.

Mit den oben aufgezählten Körpern ist, soweit unsere augenblicklichen Kenntnisse reichen, die Zahl der reinen Typen, die die Natur nach den hier aufgezeichneten Grundzügen aufgebaut hat, erschöpft. Bei jeder Vermehrung der Zahl der Gruppenangehörigen aus dem gegebenen Vorrat natürlicher organischer Basen des Tier- oder Pflanzenreiches heraus muß man auf weitergehende Abweichungen gefaßt sein. Dann erschwert von vornherein die Mannigfaltigkeit der Substitutionen, die an den noch unbesetzten Punkten des Grundgerüstes statthaben können, den Einblick. Dennoch bleibt überraschend, wie außerordentlich häufig sich gerade bei pharmakologisch wichtigen organischen Basen unter einer Decke irreführender Vielgestaltigkeit der Substitutionen das oben aufgezeichnete Grundgerüst herausschälen läßt. Die nachfolgende Zusammenstellung bringt eine Auswahl von Typen pharmakologisch mehr oder weniger wichtiger Alkaloide unter Hervorhebung dieses gemeinsamen Skelettanteils:

[1]) Es ist freilich oft schwer, „die Wirksamkeit" für zwei verschiedene Substanzen als in quantitativen Vergleich zu ziehende Größe zu behandeln. Vor allem darf man dabei nicht die pharmakologische Wirksamkeit, die um so beachtenswerter ist, je elektiver sie ist, mit der groben Toxizität auf eine Stufe stellen. Es ist gut, sich in diesem Zusammenhang zu erinnern, daß schon mancher Körper mit interessanter elektiver Wirksamkeit bei der orientierenden Vorprüfung auch von angesehensten Untersuchern als ungiftig und daher „unwirksam" abgetan worden ist. Innerhalb kurzer Reihen kann man wohl zweckmäßig die elektivste Wirkung in den Mittelpunkt stellen und, von Zu- oder Abnahme anderer unspezifischer Wirkungen absehend, deren Änderung als Maß des Einflusses chemischer Modifikation innerhalb der Reihe nehmen.



```
                    CH2—C6H4
          CH=CH—CH
                C — N
                       \C=O
     CH2
CH2/  \CH—C—C—N——CH2
         H
CH2    CH- - - - - - -
   CHOH
```

Strychnin[1]).

```
  CH    H    H
CH/ C—C——C——NH
CH  CH OH  CH3  CH3
  CH
```

Ephedrin[2]).

```
  CH        H    H
CH    C——C——C——N—CH3
         H          \CH2
HOC  /C         C   CH2
    C       CH/    CH
    O          CH2
        C          CH2
         \/
         CH
         OH
```

Morphin[3]).

```
        CH   H   H        H2   CH
CH3OC/\C—C=C—N=C—C—C/\OCH3
CH3OC\ C————————         CH  /OCH3
        CH                    CH
```

Papaverin.

```
     CH   H2 H2  H   H   H2   CH
HOC/\C—C—C—N—C—C—C/\COH
HOC  /C——————————     CH\/COH
     CH                    CH
```

Tetrahydropapaverolin.

```
                             O   —C=O
                      CH3         |
        CH   H2 H2      H    H   C
     /OC/\C—C—C—N—C—C—C  \COCH3
CH2<  OC  C———————————   CH  /COCH3
        C                     CH
        O
        CH3
```

Narkotin.

---

[1]) Perkin und Robinson, Chem. Zbl. 1910, I, S. 1363.

[2]) J. Schmidt, Alkaloidchemie 1907—1911, Stuttgart 1911, S. 32.

[3]) Knorr und Hörlein, Ber. 40, 3341. 1907.

CH_2—CH_2 / CH_2 CH—C——C═N / N / CH_3 / CH_2—CH═CH

Nicotin.

O═C CH—C_2H_5 H_2 / O CH——C—C——N CH_3 / CH_2 / CH / CH—N

Pilocarpin.

CH / H_2 / CH C—C—C—$N(CH_3)_3$ / CH CH C—O / CH NH O

Hypaphorin.

HOH H / CH C—C—C——N CH_2 / CH CH CH_2 / CH CH CH_2 / CH N CH_2—CH—CH—CH═CH_2

Chinin.

Die vorstehende Zusammenstellung kann nicht den Anspruch erheben, alle „zyklischen Äthylamine" unter den natürlichen Alkaloiden vollständig zu umfassen[1]). Um so beachtenswerter ist die Zahl der allein schon in dieser willkürlichen Zusammenstellung aufgedeckten Körper von zyklischem Äthylamincharakter. Es ist bereits eine wichtige, wenn auch aus dem Rahmen unserer Betrachtung herausfallende Frage, woher diese Häufigkeit der hier herausgeschälten chemischen Grundstruktur rührt. Auch der Pflanzenchemiker wird sie heute noch nicht beantworten können, denn gerade der genetische Gesichtspunkt, der für die einfacheren und bekannteren zyklischen Äthylamine als namengebend verwendet worden ist, die Herkunft vom Eiweiß auf dem Wege der Decarboxylierung zyklischer Aminosäuren („proteinogene Amine"), ist nicht allgemein brauchbar. Selbst bei denjenigen Alkaloiden unserer Betrachtung, die eine nahe Verwandtschaft zum Eiweiß oder seinen Bausteinen verraten, darf bei der synthetischen Arbeitsmethode der Pflanze nicht ohne weiteres an eine Abkunft vom Eiweiß gedacht werden. Sie können ebensogut gleichlaufend mit den verwandten Aminosäuren aus einfachen Materialien auf- wie durch partielle Zerstörung der entsprechenden Aminosäure aus dieser selbst abgebaut worden sein.

[1]) Es sei nur daran erinnert, daß zu den meisten der hier verzeichneten Typen eine ganze Reihe näherer oder entfernterer Verwandter mit demselben Aminoäthylskelett gehört.

Von dieser Betrachtungsweise ist also — und das beleuchtet gleichzeitig die Willkürlichkeit des ganzen, heute viel benutzten Begriffes der „proteinogenen Amine" überhaupt — ein vereinheitlichender Leitgedanke für unsere Gruppe pharmakologischer Agenzien nicht zu erhoffen. Die pharmakologische Wirkung der zahlreichen aufgezählten Stoffe verrät noch weniger Einheitlichkeit. Eine gewisse mittelbare oder unmittelbare Wirksamkeit an glatter Muskulatur als das Gemeinsame herauszuheben, wäre wohl zum mindesten verfrüht.

Einen Hinweis verdient der verschiedene Reinheitsgrad, in dem sich das Äthylaminoskelett in den einzelnen Alkaloiden erhalten hat. Hier finden sich alle Übergänge von dem unveränderten oder kaum veränderten Grundtypus, wie ihn Histamin oder Adrenalin zur Schau tragen, bis zu jener Unkenntlichkeit, hinter der sich dieser Strukturanteil im Strychnin oder Morphin verbirgt. Eine solche Zusammenstellung kann also wohl einmal zur Klärung der Frage herangezogen werden, inwieweit sich der Äthylamincharakter unter den verschiedenartigen und verschiedengradigen Verkleidungen hervor noch Geltung für das pharmakologische Verhalten zu verschaffen vermag.

Die Larvierungen setzen, wie man sieht, einerseits an den C-Atomen des Äthylkerns an. Die Kohlenstoffkette läuft nicht selten von dem α-C-Atom aus weiter, in der einfachsten Form in Gestalt einer Methylgruppe beim Ephedrin, ebenso kurz, aber in der einschneidenderen Modifikation einer Carboxylgruppe im Hypaphorin. Einen Schritt weiter geht das Pilocarpin, das sich von der gleichen Stelle aus zum Imidazolring schließt, so wie das Chinin zum Piperidinring. Eine weitere Komplikation entsteht, wenn dieser Ringschluß nicht zur Bildung eines zweiten, getrennten Ringes führt, sondern zu dem Gerüstring zurückläuft, wie das in der Papaverin-Narkotingruppe der Fall ist, in welcher die Äthylaminoseitenkette in einem Isochinolinring enthalten ist. Genau wie in allen diesen Fällen das α-, ist im Nicotin das β-C-Atom der Äthylkette der Ausgangspunkt eines zweiten Ringanbaues. In anderen Fällen bildet es die Haftstelle einer OH-Gruppe entsprechend dem wichtigsten dieser Aminoalkohole, dem Adrenalin, so z. B. im Ephedrin und Narkotin. Eine verschiedengradige Abweichung vom Grundtypus kommt bei den Isochinolinderivaten außerdem noch zustande je nach dem Hydrierungsgrad. Handelt es sich um ein Tetrahydroisochinolin, wie z. B. bei Morphin oder Narkotin (bezügl. Tetrahydropapaverolin s. unten), so ist der Grundtypus besser gewahrt, als wenn, wie im Papaverin, die Doppelbindungen des Isochinolins unverändert vorhanden sind oder, wie im Nicotin, die Doppelbindung zwischen C und N eine besondere Form der Aminobindung schafft.

Abgesehen von diesen Substitutionen an der Äthylkette, abgesehen auch von dem verschiedenen Substitutionsgrad des Stickstoffes

(sekundäres Amin im Ephedrin und Tetrahydropapaverolin, tertiäres Amin bei den meisten übrigen, die am wenigsten hierhergehörige quaternäre Ammoniumbase im Hypaphorin und den ihm nahezustellenden Betainen), ist endlich auch der Ringanteil, an dem die Aminoäthylseitenkette haftet, ein verschiedener: Ephedrin, Morphin, Papaverin, Narkotin sind auf einem Benzolring mit oder ohne aromatische OH-Gruppen — deren Rolle von den einfacheren „Phenolbasen" her bekannt ist —, Strychnin auf dem Hexahydrobenzolring, Hypaphorin auf dem Indol-, Chinin auf dem Chinolin-, Pilocarpin und Nicotin auf einem hydrierten Furan- bzw. Pyrrolring aufgebaut.

Diese Mannigfaltigkeit bedingt, daß jedes einzelne dieser natürlichen, „alkaloidischen" Seitenkettenamine sich auch von dem nächststehenden bereits durch eine Mehrzahl von Abweichungen unterscheidet. Und aus diesem Grunde lassen sich auf dem Wege der vergleichenden Betrachtung von der Natur gebotener Seitenkettenamine schwer Gesetzmäßigkeiten der Wirkungsabhängigkeit von der chemischen Konstitution aufstellen. Immerhin gibt es einige Hinweise darauf, daß Betrachtungen, wie die oben umrissenen, keineswegs müßig sind. So zeigen die Veränderungen, die die Wirkung des Chinins und seiner Homologen durch die Zerstörung ihres Aminoäthylcharakters erfährt, die Berechtigung, diesem Strukturanteil Bedeutung beizumessen: die von Rabe und Kaufmann studierte Lösung der C-N-Bindung in der Aminoäthylgruppe[1]) bedeutet eine eingreifende Wirkungsänderung, durch die alle „spezifischen" Chininwirkungen vernichtet werden. Ein Hinweis in ähnlicher Richtung ist der Umwandlung des Papaverins in das Tetrahydropapaverolin (das, wiewohl kein natürliches Alkaloid, um dieses Vergleiches willen mit seiner Strukturformel in die obige Übersicht aufgenommen worden ist) zu entnehmen. Soweit man dabei die Absprengung der Methylverätherungen vernachlässigen darf, handelt es sich um eine Herausarbeitung der Aminoäthylseitenkette durch die Hydrierung des Isochinolinkerns, und diese führt zu einer Vertiefung der Wirksamkeit an glatter Muskulatur.

3.

Auch die wenigen hier angedeuteten Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung ergeben sich nicht aus der bloßen Betrachtung der natürlichen Äthylamine, sondern erst nach der Vornahme von chemischen Eingriffen, die zu neuen, im Laboratorium entstandenen Gliedern der Gruppe führen. Hier ist also schon der zweite Weg beschritten, von dem eingangs die Rede war. Ihm kommt nach dieser ganzen Betrachtung besondere Bedeutung zu. Der Vergleich der natür-

[1]) Vgl. die folgende Mitteilung, S. 350.



lichen Vertreter der Gruppe lehrt die Fülle der Variationsmöglichkeiten und damit die Reichhaltigkeit der Aufgaben, die der Synthese von Bindegliedern zur Aufdeckung der Konstitutionsabhängigkeit der pharmakologischen Wirkungen bei den zyklischen Aminen harren. Die Punkte, an denen die Synthese solcher neuen Bindeglieder einsetzen kann, sind zahlreich. Doch verdient von vornherein die Variation des Kernanteils zuerst in Angriff genommen zu werden[1]). Eine erste Fragestellung, die auf dem Wege der Synthese neuer, die natürlichen verknüpfender Äthylamine zu beantworten ist, kann also dahin formuliert werden: Welche Modifikationen pharmakologischer Wirkung bedingt bei einfachen zyklischen Seitenkettenäthylaminen ein Austausch des Kernanteils? Für die Synthese wird damit die Aufgabe gestellt, durch Hinzuziehung weiterer Ringe jene Reihe zu erweitern, für welche die Natur in Gestalt des Phenyl-, des Imidazolyl- und des Indolyläthylamins bisher die Vertreter von drei verschiedenen Kernanteilen geliefert hat, freilich, ohne daß die pharmakologische Vergleichung dieser drei Typen besondere Gesetzmäßigkeiten aufgedeckt hat.

Bei meiner Absicht, die Pharmakologie der „Amine" von der oben gekennzeichneten Seite aus, also abseits von den durch die Begriffe „proteinogene Amine" oder „Phenolbasen" einseitig eingeschränkten Bahnen anzugehen, fand ich durch die besonders glückliche Fügung örtlicher Verhältnisse in dem Schöpfer des synthetischen Imidazoläthylamins[2]) einen verständnisvollen Förderer und erfahrenen Berater. So entstammt denn von den drei neuen Äthylaminen, mit denen ich zunächst in eine Untersuchung dieser Fragen eintreten konnte, eines, das Oxynaphthyläthylamin, vollständig dem Windausschen Laboratorium, und auch das zweite, das Chinolyläthylamin, welches ich mir durch eigene Synthese auf einem zu größerer Ausbeute führenden Wege in zur pharmakologischen Prüfung ausreichenden Mengen zugänglich machen mußte, ist erstmalig auf anderem Wege von Windaus hergestellt worden. Endlich bin ich auch auf das dritte, das Piperidyläthylmethylamin, das ich mir anknüpfend an frühere Synthesen naher Verwandter, denen die Krönung durch pharmakologische Prüfung fehlte, hergestellt habe, durch Herrn Professor Windaus aufmerksam gemacht worden.

Die genauere vergleichende pharmakologische Prüfung dieser drei

[1]) An einem anderen Punkte, der Frage nach der Bedeutung der Substitutionen, ist mit Hilfe der Synthese von Bindegliedern häufiger eingesetzt worden. Doch ergibt sich hierbei jeweils eine Beschränkung auf ein einzelnes Teilgebiet der ganzen Gruppe. So ist dieses Vorgehen z. B. mit großem Erfolg für die engeren Verwandten des Adrenalins durchgeführt worden und hat in diesem Teilbereich Licht auf die Bedeutung der Substitutionen an zahlreichen Stellen des Grundskeletts geworfen.

[2]) Windaus u. Vogt, Ber. **44**, 3691. 1907.



neuen zyklischen Seitenkettenäthylamine hat Herr **Niderehe** auf meine Veranlassung durchgeführt. Die Ergebnisse derselben finden sich in der folgenden Mitteilung [1]) niedergelegt. Hier soll nur über die Vorversuche berichtet werden, welche die allgemeine Orientierung über die Wirkung des wichtigsten dieser drei neuen Körper, des Chinolyläthylamins, liefern. Auch diese Vorversuche beleuchten aber bereits eine weitere Einzelfrage des Zusammenhanges zwischen Konstitution und Wirkung, die in den obenstehenden Ausführungen noch außer acht gelassen worden ist. Wie aus dem einleitend aufgezeichneten Strukturschema und aus der Gesamtheit der in unsere Aufzählung aufgenommenen Körper hervorgeht, handelt es sich bei allen den Substanzen, deren Gruppenzusammengehörigkeit hier erörtert wird, um solche Seitenkettenamine, deren Äthylkette an dem C-Atom eines Ringes haftet, also auch im Falle heterozyklischer Ringderivate um C-Seitenketten. Die pharmakologischen Vergleiche, die bei anderen Seitenkettenderivaten heterozyklischer, im besonderen Ringstickstoff enthaltender Ringe angestellt sind, haben schon darauf hingewiesen, daß die Haftstelle der Seitenkette bei solchen heterozyklischen Körpern nicht gleichgültig ist. Die N- und die C-Derivate solcher Körper sind in ihrer pharmakologischen Wirkung grundsätzlich verschieden, wie das ja von vornherein zu erwarten ist, denn die C-Isomeren sind zweisäurige Körper mit 2 — primären, sekundären oder tertiären — Aminogruppen, während die N-Isomeren quaternäre Ammoniumderivate darstellen. Es liegt nahe, eine Bestätigung dieser Verschiedenheit auch für unsere Fälle, in denen eine Aminoäthylseitenkette vorliegt, anzustreben. Ich habe mich daher bemüht, soweit mir heterozyklische Körper zur Verfügung standen, mir zu den C-Äthylaminoderivaten stets auch durch geeignete Synthesen die entsprechenden N-Derivate herzustellen. Bei den im folgenden zu berichtenden Vorversuchen habe ich dementsprechend den Vergleich zwischen dem C-Chinolyläthylaminchlorhydrat (I) und dem Aminoäthylchinoloniumchlorid (II)

```
            I.                                        II.
   CH CH                                     CH CH
CH      CH                               CH        CH
CH      C—CH2—CH2—NH2                    CH        CH
   CH N                                     CH N—CH2—CH2—NH2
     / \                                       |
    Cl  H                                      Cl
```

ausgeführt[2]).

[1]) Diese Zeitschr. S. 350.

[2]) Der Einfachheit halber werden die beiden Körper im folgenden als „C-“ bzw. „N-Äthylaminochinolin“ bezeichnet werden.

Der Bericht umfaßt eine Prüfung der Wirkung am ganzen Tier und an isolierten Organen mit glatter Muskulatur, wobei als Testobjekte Darm, Uterus und Ohrgefäßpräparat dienten. Die Methodik war in den Hauptzügen die übliche, kleine Verbesserungen, die ich angebracht habe, sind des genaueren in anderen Mitteilungen dieses Heftes beschrieben.

4.

Die Versuche über die Gesamtwirkung wurden an Kaninchen angestellt. Verwendet wurden 1- oder 2 proz. Lösungen der Bi- bzw. Monochlorhydrate oder -tartrate von C- bzw. N-Äthylaminochinolin. Die nachfolgenden beiden Tabellen geben die Möglichkeit zum Vergleich der groben Wirkung der beiden Amine:

Tabelle I. N-Äthylaminochinolin intravenös.

Tier Nr.	Tier Gewicht	Gesamtdosis g	Dosis pro kg g	Wirkung
51	1460	0,02	0,014	Keine Besonderheit, höchstens leichte Unruhe.
72	1750	0,03	0,018	Deutliche motorische Lähmung.
52	1780	0,048	0,027	† binnen 10 Minuten unter fortschreitenden Lähmungserscheinungen
61	1050	0,10	0,10	† unmittelbar nach der Injektion.

Tabelle II. C-Äthylaminochinolin intravenös.

Tier Nr.	Tier Gewicht	Gesamtdosis g	Dosis pro kg g	Wirkung
2	2000	0,03	0,015	Leichte Erregung
71	1750	0,042	0,024	Leichte Erregung
1	1000	0,045	0,045	Mäßige motorische Lähmung

Zur näheren Erläuterung des Wirkungsunterschiedes seien die nachfolgenden Beispiele von Versuchsprotokollen wiedergegeben:

Versuch I: Kaninchen Nr. 52. 1780 g.

5h 05 2,4 ccm 2 proz. Lösung von N-Äthylaminochinolin (Bitartrat) = 0,027 g pro Kilogramm.

Nach kurzem Umherlaufen auffallend bewegungslos, in aufrechter Haltung sitzend. Zuweilen kurze Schüttelbewegungen in den Vorderbeinen.

5h 09 Kopf wird tief auf den Erdboden geneigt gehalten; auf Reiz, Berührung usw. lebhafte Reaktion. Pupillen ziemlich weit. Tier leicht hypnotisierbar. In den allerersten Minuten nach der Injektion sind auffallend zahlreiche Entleerungen geformten Kotes erfolgt.

Dauernde Neigung zu gesenkter Kopfhaltung. Von Zeit zu Zeit hebt das Tier den Kopf, läßt ihn dann unter Sträubebewegungen wieder sinken.

5h 12 Der Kopf ist zwischen den flach nach den Seiten geglittenen Vorderbeinen schräg auf den Boden gesunken. Die Atmung ist scheinbar erschwert. Von Zeit zu Zeit ruckt das Tier empor; die Bewegungen sind aber wenig ausgiebig.

Atmung wird immer flacher bei unverändert guter Herztätigkeit. Prompte, aber nicht sehr ausgiebige Reaktion auf Reize.

5h 15 Nach längeren Atempausen auch Herzstillstand.



Versuch II: Kaninchen Nr. 71. 1750 g.

5h 13 5 ccm C-Äthylaminochinolin- (Bichlorhydrat-) Lösung 1 : 120 = 0,024 pro Kilogramm.

5h 14 Leichte Unruhe, auffällige Erregbarkeit. Auf Annäherung bereits lebhafte Fluchtversuche. Atmung leicht beschleunigt, Pupillen ziemlich weit. Keine Defäkation.

5h 25 Die Unruhe ist bis auf unsichere Spuren abgeklungen. Tier vollkommen normal.

Die tödliche Dosis des C-Derivats hat sich aus äußeren Gründen noch nicht exakt bestimmen lassen Vielleicht hängt ihre Unsicherheit mit der besonderen Wirkungsweise zusammen. Mehrfach sind nämlich Tiere, und zwar bei sehr wechselnden, zuweilen bereits bei verhältnismäßig niedrigen Dosen, in engem Anschluß an die Injektion und unter Erscheinungen, wie sie bei tödlicher Adrenalinwirkung zu beobachten sind, gestorben.

Im Gegensatz hierzu ist das Wirkungsbild des N-Äthylaminochinolins verhältnismäßig einfach, der Mechanismus seiner tödlichen Wirkung recht übersichtlich. Die Tiere sterben unter den Erscheinungen einer fortschreitenden motorischen Lähmung, deren Angriffspunkt noch der näheren Untersuchung bedürfte, bei bis gegen das Ende gut erhaltenem Sensorium und ohne bei irgendwelcher Dosis die Erregungswirkungen zu zeigen, welche bei der Wirkung des C-Derivats hervortreten.

Als gröbster Unterschied ist neben dieser qualitativen Verschiedenheit die bedeutend stärkere Giftwirkung des N-Derivats zu verzeichnen.

Einer der oben verzeichneten Versuche wurde dazu benutzt, auch einen Aufschluß über die Frage der antipyretischen Wirksamkeit des C-Chinolyläthylamins anzustreben. Diese Frage drängte sich im Hinblick auf die eingangs erörterten chemischen Beziehungen der Substanz zum Chinin auf. Das folgende Versuchsprotokoll enthält diesen Entfieberungsversuch:

Versuch III: Von zwei Kaninchen (a: 1500 g, b: 2000 g schwer) erhält das eine (a) 2 ccm einer abgetöteten Typhusbacillenaufschwemmung, das andere 4 ccm derselben Aufschwemmung sowie nach etwa 2 Stunden 0,015 g C-Äthylaminochinolin als salzsaures Salz; die Bakterienaufschwemmung wurde subcutan, die Chinolyläthylaminlösung intravenös verabreicht.

Die verabreichte Dosis entfaltet also keinerlei antipyretische Wirkung. Naturgemäß kommt dem Versuch keine endgültige Bedeutung zu. Er bedarf noch der Ergänzung durch Parallelversuche mit höheren Chinolyläthylamindosen. Indessen ist die benutzte Dosis, wenn auch nicht besonders hoch, so doch durchaus nicht als unterschwellig, sondern als „therapeutische Dosis" zu bezeichnen. Das beweisen die unverkennbaren Allgemeinwirkungen, die in dem Versuch zutage traten, das beweisen auch die untenstehend und in der folgenden Mitteilung



Tabelle III.

Zeit	Tier a	Temperatur	Tier b	Temperatur
6^{28}	—	—	—	39,3
6^{25}	—	39,1	—	—
6^{30}	—	—	—	39,2
6^{32}		—	4 ccm Bakterienaufschwemmung subcutan	—
6^{35}	—	39,0	—	—
6^{38}	2 ccm Bakterienaufschwemmung subcut.	—	—	—
8^{05}	—	39,4	—	—
8^{12}		—	—	39,8
8^{18}		—	0,015 C-Chin.-amin pro kg iv.	—
8^{32}		—	Beschleunigte Atmung. Unruhe	**40,3**
8^{57}	—	—	Ziemlich erregt. Nicht hypnotisierbar	—
9^{02}	Leicht und tief hypnotisierbar	**40,1**	—	—
12^{00}	—	**39,8**	—	**40,2**

wiedergegebenen Versuche an anderen Angriffspunkten der pharmakologischen Wirkung des C-Chinolyläthylamins, aus denen sich ergibt, daß eine Dosis wie die hier angewandte dort mit deutlicher Wirkung zur Geltung kommt.

In Ansehung der oben angedeuteten und bei näherem Studium noch ausgeprägter hervortretenden Ähnlichkeit der Chinolyläthylaminwirkung mit derjenigen des Adrenalins ist eine Betrachtung des gegenseitigen Verhältnisses ihrer wirksamen Dosen von einem gewissen Werte. Ein Vergleich der tödlichen Dosen ist nach dem oben Erörterten noch nicht möglich. Zieht man die nach der Tabelle II wirksamen untertödlichen Dosen zum Vergleich heran, so kann man in grober Annäherung die dort verzeichneten, zwischen 0,025 und 0,04 g pro kg liegenden Gaben etwa mit Adrenalingaben von 0,1 bis 0,25 mg pro kg auf eine Stufe stellen. Unter Zugrundelegung dieser Parallele würde das C-Chinolyläthylamin in mindestens 200fach höherer Dosierung als das Adrenalin ohne grob toxische Wirkungen anwendbar sein.

Bei der Suche nach besonderen Einzelwirkungen des C-Chinolyläthylamins am intakten Tier sind die bisher geprüften Dosen nicht sehr aufschlußreich. Die neben den Erscheinungen am Zentralnervensystem augenfälligste Wirkung ist in den folgenden Versuchsprotokollen angedeutet:

Versuch IV: Kaninchen, 1000 g schwer, erhält am 2. V. $6^{h}35$ 0,045 g C-Chinolyläthylamin intravenös. Das Tier, welches bei mäßig guter Hypnotisierbarkeit und guter Reaktion auf äußere Reize leichte motorische Lähmungserscheinungen auf-

weist hat bis zum nächsten Mittag, an welchem diese Erscheinungen sämtlich längst abgeklungen sind, weder Harn noch Kot gelassen. Erst am nächstfolgenden Tag, 4. V. mittags, sind etwa 70 ccm Harn und nur drei auffallend kleine, sehr feste Skybala entleert. Auch am nächsten Tage, 5. V., ist keine weitere Stuhlentleerung erfolgt.

Versuch V: Schäferhund, ca. 10 kg schwer, erhält am 24. V. 4^h 49 16 ccm 2proz. C-Chinolyläthylaminlösung = 0,032 g pro Kilogramm subcutan. Die Injektion ist nicht schmerzhaft, das Tier zeigt nach anfänglichen, wohl auf die Aufregung bei der Injektion zurückzuführenden Erregungserscheinungen (Flankenschlagen, Zungenschleudern) bereits nach 10 Minuten keine deutlichen Wirkungen mehr. Auch im Verlauf der folgenden Stunden keinerlei auffällige Erscheinungen. Frißt gut. Höchstens leichte Atmungserregung. Während mehrerer Beobachtungstage keine Defäkation.

Beide Versuche (von denen dem Kaninchenversuch allerdings mehr Beweiskraft zuzusprechen ist, da von im Käfig gehaltenen Hunden die Defäkation oft recht lange hinausgeschoben wird) deuten auf eine Stopfwirkung hin, welche in den im folgenden beschriebenen Wirkungen des C-Chinolyläthylamins am isolierten Darm ihre Bestätigung finden würde.

5.

Versuch VI: Überlebender Kaninchendünndarm (Längsstreifen), in der üblichen Weise suspendiert, wird 5^h 59 einer N-Äthylaminochinolinkonzentration von 2×10^{-5} ausgesetzt. Der Tonus sinkt bis 6^h 03 deutlich ab. Gleichzeitig ist bis 6^h 03 die Maximalhöhe der Einzelkontraktionen auf etwa ein Drittel der vor dem Giftzusatz erreichten Maxima herabgesunken. Bald darauf verschwinden die Kontraktionen fast vollständig; der Tonus ist schließlich um **1 cm** unter den mittleren Tonus vor dem Giftzusatz gesunken. Er bleibt auf dieser Höhe bis zu dem 6^h 09 erfolgenden Ersatz der Giftlösung durch Ringerlösung. Nach Erholung des Darmstückes in der Normallösung wird um 6^h 16 die Ringerlösung durch C-Äthylaminochinolinlösung in einer Konzentration von gleichfalls 2×10^{-5} ersetzt. Die Kontraktionen hören sofort vollständig auf, der Tonus sinkt sogleich steil ab und hat bis 6^h 23 unter ständiger, allmählich ein wenig flacher verlaufender, aber noch immer fortschreitender Abnahme eine Senkung um **2 cm** unter den mittleren Tonus der vorausgegangenen Normalperiode erfahren. Auch nach der um 6^h 23 erfolgten Entfernung der C-Chinolyläthylaminlösung steigt der Tonus nicht wieder an, und der Darm zeigt auch in längerer Beobachtungszeit keine deutliche Kontraktionstätigkeit mehr.

Beide Substanzen entfalten also am Darm eine tonusmindernde und ruhigstellende Wirkung. Indessen unterscheidet sich bei dem Vergleich gleicher Konzentrationen ihre Wirksamkeit sehr beträchtlich:

Die Tonussenkung beträgt nach C-Äthylaminochinolin mindestens das Doppelte wie nach N-Äthylaminochinolin.

Die Kontraktionstätigkeit wird durch das N-Derivat erst sehr allmählich, durch das C-Derivat sofort aufgehoben.

Sowohl Tonussenkung wie Kontraktionsaufhebung sind nach der Einwirkung des N-Derivats prompt reversibel. Die gleiche Konzentration des C-Derivats wirkt an beiden Funktionen bereits in irreversibler Weise.

6.

Der gleiche Unterschied zwischen den beiden Aminen gibt sich auch am isolierten Meerschweinchenuterus zu erkennen:

Versuch VII: Gravider Meerschweinchenuterus, l. Horn in üblicher Weise suspendiert. 11^h 55 N-Äthylaminochinolin 1×10^{-5}. Mittlerer Tonus und Frequenz unverändert. 12^h 00 Ersatz der Giftlösung durch Ringerlösung. 12^h 10 C-Äthylaminochinolin 1×10^{-5}. Der mittlere Tonus nimmt bis 12^h 20, stetig ansteigend, um etwa $1^1/_2$ cm zu, gleichzeitig nehmen die großen Wehen an Häufigkeit zu, während die kleinen während der Erschlaffungsphasen erfolgenden Kontraktionen spärlicher werden.

Bereits bei dieser ziemlich niedrigen Konzentration ist also die in anderen Versuchen sichergestellte Uteruserregung durch das C-Derivat sehr deutlich, während dem N-Derivat in der gleichen Konzentration jede Wirkung fehlt.

7.

Auch an dem dritten Organ mit glatter Muskulatur, dem Kaninchen-Ohrgefäßpräparat nach Krawkow, bieten die beiden Amine dieselben Verhältnisse:

Versuch VIII: Kaninchenohr, Gefäßpräparat mit Ringerlösung durchströmt. Die Lösungen der beiden Amine werden an der gleichen Stelle des Zuführungsschlauches kurz oberhalb der Einbindungsstelle in die Ohrarterie durch eine feine Kanüle mit der Pravazspritze injiziert, und zwar von beiden je 0,5 ccm, jedoch von dem N-Derivat eine Lösung 2×10^{-5}, von dem C-Derivat die nur halb so starke Konzentration von 1×10^{-5}.

Tabelle IV.

Zeit	Tropfen pro Min.
5^h 20	12
5^h 23	12
N-Äthylaminochinolin	—
5^h 24	7,7
5^h 25	8,2
5^h 27	Vorübergeh. Druckerhöhung
5^h 27	17
5^h 29	13,8
5^h 31	14
C-Äthylaminochinolin.	—
5^h 32	6
5^h 34	4
5^h 35	Vorübergeh. Druckerhöhung
5^h 36	8
5^h 41	9,6
6^h 02	14

An der Gefäßmuskulatur des Kaninchenohres entfalten also beide Stoffe konstringierende Wirkung, jedoch gleichfalls wieder von sehr starker Verschiedenheit:



Die Konstriktion durch das C-Derivat übertrifft die durch das N-Derivat gesetzte um weitaus mehr als das Doppelte.

Während die Wirkung des N-Derivats 3 Minuten nach der Injektion bereits wieder im Abklingen begriffen ist, nimmt die Wirkung des C-Derivats auch in der dritten Minute noch beträchtlich zu. Dementsprechend ist (beide Male unter Zuhilfenahme der gleichen vorübergehenden, die Rückkehr zur Norm beschleunigenden Druckerhöhung) nach der Einwirkung des N-Derivats innerhalb 9 Minuten wieder eine Einstellung der Tropfenzahl auf einen gleichmäßigen Spiegel erfolgt, während nach dem C-Derivat die ursprüngliche Höhe der Tropfenzahl erst nach 30 Minuten wieder erreicht ist.

8.

Zusammenfassend: In der vorstehenden Mitteilung wird an Hand einer Arbeitshypothese, die die Prüfung des Zusammenhangs zwischen Konstitution und Wirkung bei zyklischen Seitenkettenäthylaminen zur Aufgabe setzt, darauf hingewiesen, daß der chemische Grundriß dieser Körper nicht nur bei einfacheren Vertretern der Reihe, wie etwa dem Adrenalin oder Histamin, sondern auch bei einer größeren Zahl anderer natürlicher organischer Basen vertreten ist, die sich allerdings in der chemisch komplizierteren Gruppe der Pflanzenalkaloide im engeren Sinne finden.

Aus einer Reihe von einfachen zyklischen Seitenkettenäthylaminen, die sich im wesentlichen durch die Verschiedenheit ihres Ringes voneinander unterscheiden, wird zunächst das C-Chinolyläthylamin, das bisher pharmakologischer Prüfung nicht zugänglich war, herausgegriffen und eine Reihe orientierender Vorversuche über seine Wirkungen angestellt.

Gleichzeitig wird eine vergleichende Prüfung zwischen diesem Körper, dessen Seitenkette an einem Ringkohlenstoff seines heterozyklischen Ringes haftet, mit dem entsprechenden N-Derivat, in welchem die Seitenkette vom Ringstickstoff des Chinolins ihren Ausgang nimmt, dem Aminoäthylchinoloniumchlorid, ausgeführt.

Das C-Chinolyläthylamin erweist sich am intakten Kaninchen, intravenös verabreicht, sowie am Hunde als ziemlich ungiftig. Gaben, welche am Zentralnervensystem eine mäßige Erregungswirkung entfalten, deuten im übrigen höchstens durch eine gewisse Stopfwirkung die pharmakologische Wirksamkeit der Substanz an.

Bei der Prüfung an Organen mit glatter Muskulatur bewirkt das C-Chinolyläthylamin eine Ruhigstellung des Darmes, eine Erregung des Meerschweinchenuterus und Vasokonstriktion am isolierten Gefäßpräparat. Es ähnelt also an Darm und Gefäßpräparat dem Adrenalin, während es am Uterus diesem entgegengesetzt



wirkt. Die an glatter Muskulatur wirksamen Dosen sind bedeutend — immerhin um weniger als das Hundertfache — höher als die des Adrenalins, während die Unschädlichkeit am ganzen Tier die des Adrenalins noch um wesentlich mehr — über zweihundertfach — übertrifft.

Wenn die Äthylaminoseitenkette am Stickstoff, anstatt wie beim C-Chinolyläthylamin am 1-Kohlenstoff des Chinolinringes haftet, so wird die pharmakologische Wirkung erwartungsgemäß wesentlich abgeändert. Das N-Derivat entfaltet am intakten Tier motorische Lähmungswirkungen, die bereits in bedeutend niedrigerer Dosis zum Tode führen.

An der glatten Muskulatur des Darmes und der Gefäße ist die Wirkung des N-Derivats derjenigen des C-Derivats zwar gleichgerichtet, aber bei gleicher Dosierung außerordentlich viel geringer und bedeutend weniger nachhaltig. Am isolierten Uterus ist das N-Derivat in Konzentrationen, in denen das C-Derivat bereits erregend wirkt, unwirksam.

Fräulein Gertrud Albrecht hat mir bei der Ausführung der Versuche und den chemischen Vorarbeiten wesentliche Dienste geleistet.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Göttingen.
[Stellv. Direktor: Privatdoz. Dr. Loewe].)

Über zyklische Seitenkettenäthylamine. II.

Die Beziehungen des Chinolyläthylamins zu seinen Homologen aus der Chinolinreihe sowie zu anderen nichtproteinogenen Aminen.

Von

Walter Niderehe.

Mit 107 Textabbildungen.

I. Einleitung.

Unter der Bezeichnung „proteinogene Amine" versteht man bekanntlich Abbauprodukte pflanzlicher und tierischer Eiweißkörper, welche aus den Aminosäuren durch Abspaltung der Carboxylgruppe entstehen, und die sich teilweise durch eine hervorragende physiologische Bedeutung auszeichnen. In erster Reihe stehen hier Adrenalin, Tyramin und Histamin mit ihrer elektiven Wirksamkeit an der glatten Muskulatur der Gefäße und der Eingeweideorgane. In ihrer chemischen Konstitution besteht eine gewisse Ähnlichkeit insofern, als sie, an verschieden gebaute Ringsysteme gebunden, die Aminoäthyl-Seitenkette gemeinsam haben.

Unter diesem Gesichtspunkt[1]) beschäftigte uns die Fragestellung, ob nicht auch synthetisch dargestellte, analog konstituierte Derivate anderer Ringsysteme, die nicht als einfache Abkömmlinge von Eiweißkörpern anzusprechen sind, also nicht proteinogene Amine, irgendwelche elektiven Wirkungen entfalten, zumal die Möglichkeit der synthetischen Darstellung auch der proteinogenen Amine geeignet ist, die scharfe Grenze zwischen beiden Gruppen zu verwischen.

I.

```
      CH  CH
HC//    \\CH
 |        |
HC\\    //C · CH2 · CH2 · NH2
      CH  N
```

Chinolyläthylamin.

Drei derartige nicht proteinogene Amine standen uns zu unseren Untersuchungen zur Verfügung. Den Bemühungen Loewes war es

[1]) Siehe die vorausgehende Mitteilung, diese Zeitschr. S. 335.



gelungen, das zuvor nur aus der einmaligen Synthese des Chemikers bekannte Chinolyläthylamin nach besonderem Verfahren zum ersten Male in einer zur pharmakologischen Prüfung ausreichenden Menge synthetisch darzustellen; in seiner Vorprüfung konnte er bereits eine elektive Wirksamkeit auf Organe mit glatter Muskulatur feststellen[1]), die noch näher zu untersuchen war. Der zweite unserer Körper, das Piperidyläthylmethylamin[2]) wurde von Loewe

II.

CH_2
H_2C CH_2
H_2C $CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_3$
NH

Piperidyläthylmethylamin.

vor einiger Zeit zum ersten Male synthetisch hergestellt. Das dritte nicht proteinogene Amin, 4-Oxynaphthyläthylamin[2]), ist jüngst

III.

CH C·OH
HC CH
HC CH
CH $C \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$

4-Oxynaphthyläthylamin.

von A. Windaus und Daisy Bernthsen-Buchner[3]) dargestellt und uns zu Vergleichsuntersuchungen in dankenswerter Weise überlassen worden.

Da Chinolyläthylamin im Mittelpunkt unserer Untersuchungen stand, wurde seine pharmakologische Wirkung außerdem mit derjenigen des Chinolins (IV), Chinaldins (V) und Chinaldylalkins (VI) ver-

IV.

CH CH
HC CH
HC CH
CH N

Chinolin.

[1]) Siehe die vorausgehende Mitteilung, diese Zeitschr. S. 347 ff.

[2]) Im weiteren Verlauf der vorliegenden Mitteilung kurz als Piperidyl- bzw. Naphthyläthylamin bezeichnet.

[3]) Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. **50**, 1120. 1917.



glichen, seinen nächsten chemischen Verwandten aus der Chinolinreihe, die sich in ihrem Aufbau dem Chinolyläthylamin immer mehr nähern, bis

V.

CH CH
HC CH
HC $C \cdot CH_3$
CH N

Chinaldin.

im Chinaldylalkin schließlich die endständige Hydroxylgruppe an Stelle der Aminogruppe den einzigen Unterschied darstellt.

VI.

CH CH
HC CH
HC $C \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$
CH N

Chinaldylalkin.

Auf dem Wege über Chinolin war außerdem eine nahe Beziehung des Chinolyläthylamins zum Chinin gegeben, dessen Konstitution nach zahlreichen Untersuchungen heute in folgender Form (VII) feststeht:

VII.

CH
OH H_2C CH_2 $CH \cdot CH : CH_2$
CH — CH CH_2 CH_2
(1)
CH C
$CH_3 \cdot O \cdot C$ CH
HC CH N
(2)
CH N

Chinin.

Diese Beziehungen sind aber noch näher auf Grund folgender Überlegungen: Einmal ist auch im Chininmolekül der Stickstoff des Loiponanteils durch zwei Kohlenstoffatome vom Chinolinkern getrennt; zweitens aber mußte man nach den Darlegungen von Kaufmann[1]) annehmen, daß gerade eine derartige Bindung des Stickstoffs an den Chinolinkern das wesentliche Moment zum Zustandekommen einer

[1]) Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 46, 1824. 1913; dort auch Lit. Vgl. auch H. Peyer, Sur la synthèse de la Néoquine. Diss. Genf 1914.

Chininwirkung darstellt. Er fand nämlich, daß einerseits ein von ihm Neochin genannter Körper (VIII), in welchem also der Stickstoff nicht

VIII.

$$CH \cdot OH \cdot CH_2 \cdot N \begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}$$

CH C

$C_2H_5 \cdot O \cdot C$ CH

CH CH

CH N

Neochin.

mehr im Gefüge eines Piperidinringes, sondern an einer aliphatischen Seitenkette stand, noch Chininwirkung entfaltete, während diese andrerseits durch Aufhebung der kurzen Verbindung zwischen dem Chinolinseitenketten-C (1) und dem Loipon-N (2), also etwa bei der Umwandlung des Chinins in das isomere Chinicin (IX), zum Verschwinden gebracht wurde.

IX.

CH

CH_2 CH_2 $CH \cdot CH:CH_2$

$C \cdot O—CH_2$ CH_2 CH_2

(1)

CH C

$CH_3 \cdot O \cdot C$ CH NH

(2)

HC CH

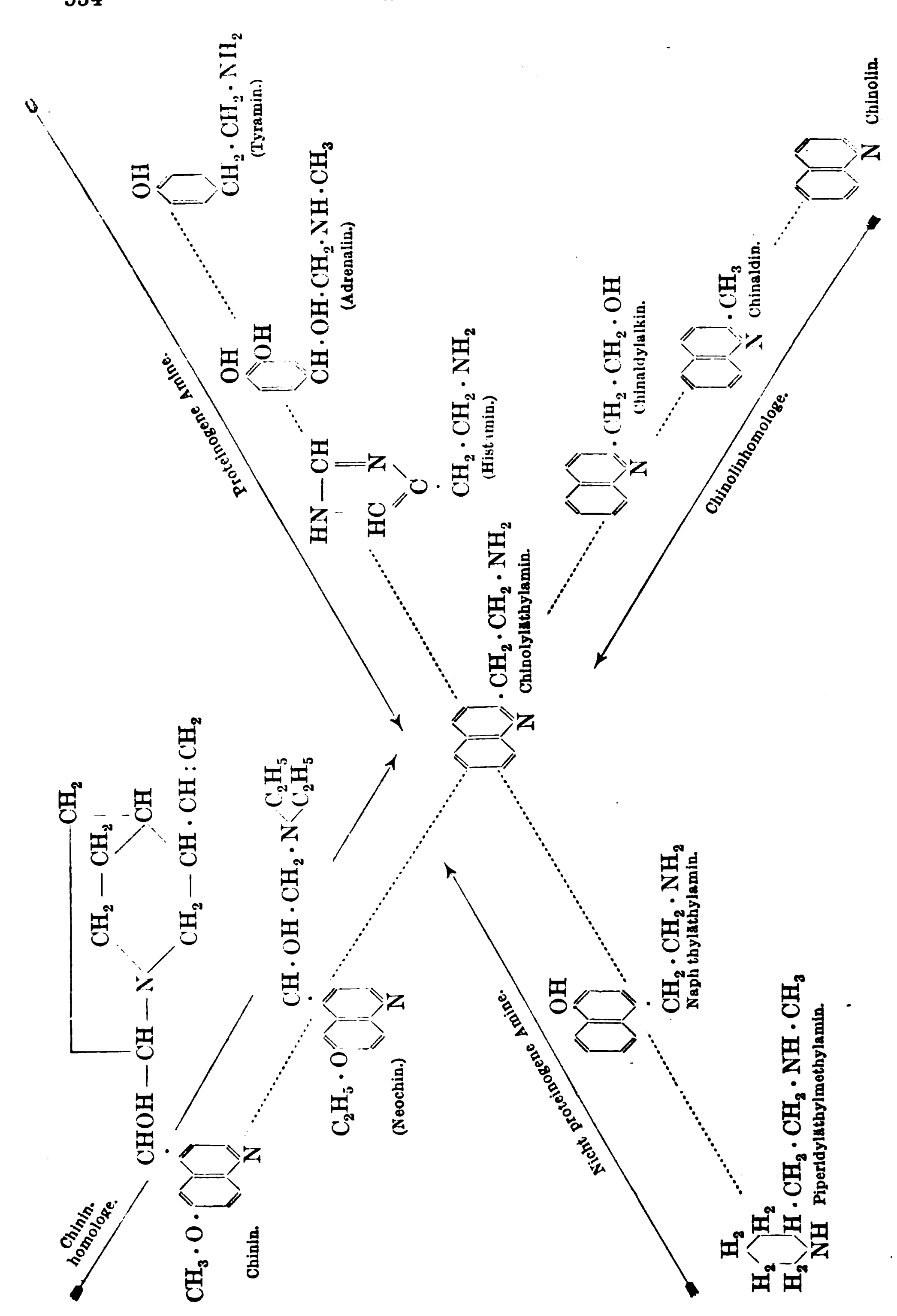
CH N

Chinicin.

Wir machten es uns also zur Aufgabe, zwei Reihen von Verbindungen zu untersuchen, die Chinolyläthylamin als Kreuzungspunkt gemeinsam haben, die Reihe der nicht proteinogenen Amine unter Einbeziehung einiger proteinogener und diejenige der Chinolinderivate mit Einschluß des Chinins, wie es umstehendes Schema (S. 354) ausdrückt.

Die spezifische Wirkungsweise der proteinogenen Amine einerseits, des Chinins andererseits leitete bei der Auswahl der Untersuchungsobjekte: Blutdruck, Gefäßpräparat, Organe mit glatter Muskulatur, Protozoen und Hefegärung. Außerdem wurden vergleichende Prüfungen an Kalt- und Warmblütern bei subcutaner Applikation vorgenommen.

Sämtliche Verbindungen kamen in Form der salzsauren Salze zur Untersuchung. Da die Salze der schwachen Chinolinbasen sauer reagierten, wurden alle Lösungen durch Neutralisieren auf einen möglichst geringen und möglichst gleichen Aciditätsgrad eingestellt. —


Proteinogene Amine.
(Tyramin.)
(Adrenalin.)
Chinolyläthylamin.
Chinaldylalkin.
Chinaldin.
Chinolin.
Chinolinhomologe.
Chinin-homologe.
Chinin.
(Neochin.)
Nicht proteinogene Amine.
Naphthyläthylamin.
Piperidyläthylmethylamin.

II. Blutdruckversuche.

Wir begannen unsere Untersuchungen mit dem Studium der Blutdruckwirkung der Stoffe am lebenden Kaninchen, um gleichzeitig Beobachtungen über ihre sonstigen pharmakologischen Wirkungen am lebenden Tier machen zu können.

Frühere Feststellungen über die Beeinflussung des Blutdrucks liegen unseres Wissens nur über Chinin vor. Nach Poulsson[1]) ist die Wirkung des Chinins auf das Herz wahrscheinlich analog derjenigen auf die Skelettmuskulatur (siehe Abschnitt: Wirkung auf Organe mit glatter Muskulatur). Kleine Mengen machen den Puls frequent und erhöhen den Blutdruck, große erzeugen langsamen Puls und erniedrigen den Blutdruck. Daß es sich hierbei um eine Schwächung der motorischen Apparate des Herzens handelte, wurde aus der Unwirksamkeit des Atropins unter der Chininwirkung geschlossen[2]). Am isolierten Froschherzen ist Chinin noch in der Verdünnung von 1 : 500 000 wirksam. In der Diastole wird das Volumen des Herzens größer als in der Norm; da aber auch in der Systole das Volumen größer wird, nimmt das Pulsvolumen nicht zu, vielmehr die Auswurfsleistung ab[3]). Am isolierten Gefäßpräparat fand Kobert gefäßerweiternde Wirkung; darauf sowie auf einer Lähmung der Vasomotorenzentren beruhe die blutdrucksenkende Wirkung großer Dosen. Durch Chinin in der Konzentration von 1 : 5000 wird das Froschherz in wenigen Minuten getötet. Santesson beobachtete an Kaninchen bei kleinen Chiningaben geringe Blutdrucksteigerung und Zunahme der Pulsfrequenz, bei großen Dosen dagegen Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung. Am isolierten Froschherzen fand er Verminderung der Pulsfrequenz, während die Pulsvolumina meistens verkleinert, manchmal vorübergehend vergrößert wurden, was er auf die beginnende Erholung der Systole bei noch vergrößerter Diastole zurückführte.

Über eine etwaige Blutdruckwirkung des Chinolins selbst sind in der Literatur keine Angaben zu finden, dagegen wurde ein Chinolinderivat, γ-Phenylchinaldin (X),

X.

C_6H_5

$\cdot CH_2$

N

von Jodlbauer und Fürbringer[4]) am Kaninchen genauer untersucht, um seine Unschädlichkeit als Malariamittel zu prüfen. Hierbei wurde festgestellt, daß es, wenn man von seiner antipyretischen Wirkung absieht, in erster Reihe ein Respirationsgift ist, das die Atmung anfangs beschleunigt, später verlangsamt und zum Stillstand bringt. Der Blutdruck stieg bei intravenöser Injektion nur wenig unter gleichzeitiger Abnahme der Pulsfrequenz. Außerdem traten bei großen Dosen Tremor und tonisch-klonische Krämpfe auf. Bei tödlichen Dosen (0,36 g pro Kilogramm) ergab die Sektion in mehreren Fällen Lungenödem und Hämorrhagien in den Unterlappen. Dieselbe Beeinflussung der Atmung und derselbe Sektions-

[1]) Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie, 3. Aufl.
[2]) Santesson, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 321. 1893.
[3]) Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen, 2. Aufl., S. 1125.
[4]) Archiv f. klin. Med. **59**, 154.

befund wurde auch von Biach und Loimann[1]) bei ihren Untersuchungen über die antipyretische Wirkung des Chinolins am Kaninchen erhoben. Die letale Dosis betrug in einem Falle nur 0,2 g.

Methodik.

Als Versuchsobjekte dienten in unseren Untersuchungen ebenfalls Kaninchen. Eine A. carotis wurde mit Hilfe einer Kanüle in üblicher Weise mit einem Quecksilbermanometer verbunden, dessen Schwankungen durch einen Schwimmer mit Schreibvorrichtung auf dem Kymographion aufgezeichnet wurden. Die Stoffe wurden in 2 proz. Lösung in den jeweils angegebenen Mengen in eine Ohrvene injiziert. Außer dem Blutdruck, der Pulsamplitude und -frequenz, die aus den Kurven zu entnehmen sind, wurde vor allem die Atmung beobachtet, die allerdings beim Kaninchen großen spontanen Schwankungen unterworfen ist.

Versuchsergebnisse.

Die Versuche (Versuch 1—12) finden sich in Tabellenform mit den zugehörigen Kurven auf S. 380ff. zusammengestellt. Die Resultate waren folgende:

Chinin (Versuch 1, S. 380) verursachte in der Dosis von 0,02 g pro Kilogramm keine deutliche Wirkung auf den Blutdruck. Nach anfänglicher Senkung um 6 mm (= ca. 11%) stieg der Druck langsam, und zwar ebenfalls um 6 mm über die vorherige Höhe. Dagegen wurde die Pulsamplitude für längere Zeit deutlich verstärkt (von 5,5 auf 7 mm = 27%), die Pulsfrequenz um 30% beschleunigt, die Atmung verlangsamt. Eine zweite Injektion von 0,1 g Chinin = 0,05 g pro Kilogramm war bereits tödlich. Der Blutdruck sank kollapsartig ab, die Pulsfrequenz wurde schnell um 66%, die Pulsgröße um 68% vermindert. Noch vor dem Herzstillstand trat unter einigen Zuckungen Atmungsstillstand ein.

Chinolin (Versuch 2, S. 381) hatte auch in Gaben von 0,02 g pro Kilogramm keinerlei deutliche Wirkung auf Blutdruck, Pulsgröße und Frequenz.

Chinaldin (Versuch 3, S. 382) verursachte in der Dosis von 0,01 g eine leichte Drucksteigerung von etwa 8%; bei 0,02 g trat nach kurzer Drucksenkung eine mehrere Minuten dauernde Steigerung um 10 mm = 14% ein, wobei die Pulsamplitude etwas kleiner wurde. Beide Male wurde die Atmung beschleunigt.

Chinaldylalkin hat ebenfalls (Versuch 4—8, S. 383ff.) keine konstante Wirkung auf den Blutdruck. Bei kleinen Dosen trat einige Male eine geringe Drucksteigerung ein (bis zu 10%), ein anderes Mal eine leichte Drucksenkung. Bei 0,315 g pro Kilogramm war der Druck $^3/_4$ Minuten um ca. 13% erhöht und sank dann unter starken Schwankungen unter die Norm. Die Pulshöhe wurde in mehreren Fällen deutlich verstärkt, einmal verdoppelt, die Frequenz in kleinen Dosen be-

[1]) Archiv f. Anat. u. Physiol. 86, 456.



schleunigt (6,0%), in großen Dosen stark verlangsamt (34%). Die Atmung wurde regelmäßig beschleunigt. Bei der Dosis von 1,4 g = 0,736 g pro Kilogramm trat ohne besondere Erscheinungen kollapsartige Drucksenkung, Atemstillstand und Tod ein.

Während also weder Chinin noch die bis jetzt besprochenen Chinolinderivate eine deutliche Blutdruckwirkung ausübten, konnte dagegen eine bei wirksamen Dosen konstante Drucksteigerung beim Chinolyläthylamin festgestellt werden (Versuch 9—12, S. 387ff.). Bei 0,001 g pro Kilogramm war sie nicht deutlich, bei 0,002 g betrug sie mehrere Minuten bis zu 22 mm = ca. 40% (Versuch 10); 0,005 g verursachte einen sofortigen Anstieg um 26—34 mm = 46% (Versuch 11). Nach dem langsam erfolgenden Abfall des Druckes traten wiederholt starke Schwankungen auf. Noch regelmäßiger war eine starke Vergrößerung der Pulsamplitude zu beobachten. Sie trat schon bei den kleinsten Dosen (0,001 g) konstant ein und betrug bis zu 4,5 mm = 300%. Die Pulsfrequenz wurde entsprechend der Druckerhöhung regelmäßig vermindert (bis um 82 Schläge = 34%), die Atmung meistens verlangsamt. In einem Falle (Versuch 12) trat bei 0,01 g Chinolyläthylamin der Exitus ein, nachdem das Tier allerdings vorher schon größere Mengen der Chinolinderivate injiziert bekommen hatte. Nach allgemeinen tonischen Krämpfen und starker Drucksenkung erfolgte Stillstand der Atmung, dann der Herztätigkeit. Die Sektion ergab ausgedehnte Hämorrhagien in beiden Unterlappen[1]).

Der Vergleich der Kurve von Versuch 11 und der Adrenalinkurve, die in Versuch 2 angeschlossen ist und von dem gleichen Versuchstier stammt, würde dazu führen, 5 mg Chinolyläthylamin etwa dieselbe Wirkung zuzuschreiben, wie 0,125 mg Adrenalin. Bei einem derartigen Vergleich ist aber zu berücksichtigen, daß die Adrenalindarreichung an ein nahezu unvorbehandeltes Tier erfolgte, während die zum Vergleich herangezogene Chinolyläthylamingabe in eine Zeit fällt, in der bereits zahlreiche gleichartige Vorbehandlungen vorlagen[2]).

[1]) Naphthyl- und Piperidyläthylamin konnten nicht untersucht werden, da sie zur Zeit der Blutdruckversuche noch nicht zur Verfügung standen.

[2]) Dem Chinolyläthylamin am Gefäßpräparat einen ähnlichen Angriffspunkt zuzusprechen wie dem Adrenalin, ist nun nicht allzu fernliegend. Damit würde von vornherein nahegelegt, seine Wirksamkeit auch hinsichtlich der Abhängigkeit von der „Vorgeschichte" der Gefäßpräparate mit dem Adrenalin auf eine Stufe zu stellen. Freilich scheint dieser Punkt für das Adrenalin noch nicht sichergestellt zu sein. Wenigstens besteht zwischen den Angaben Kretschmers (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 57, 423. 1907) und den Erfahrungen des hiesigen Instituts Widerspruch. Nach bisher unveröffentlichten Untersuchungen von Loewe und Kohlfärber am isolierten Kaninchenohrpräparat muß aber eine Wirkungsminderung des Adrenalins durch Vorbehandlung behauptet werden. Eine analoge Vermutung für das Chinolyläthylamin findet eine Stütze in dem Ausfall der Chinolyläthylaminwirkungen in Versuch 9. Während hier die Wirk-



Zusammenfassend wäre also über die Chinolinkörper zu sagen, daß Chinolin, Chinaldin und Chinaldylalkin keine deutliche Wirkung auf den Blutdruck ausüben. Die Pulsamplitude wird von Chinaldylalkin verstärkt.

Chinolyläthylamin dagegen wirkt bereits in physiologischen Gaben beträchtlich blutdrucksteigernd, vergrößert das Pulsvolumen stark und verlangsamt die Pulsfrequenz.

In großen Dosen erzeugen alle Chinolinderivate leicht Druckabfall und Kollaps, wobei die Atmung vor der Herztätigkeit aufhört.

III. Untersuchungen am isolierten Gefäßpräparat.

Zur genaueren Analyse der Blutdruckversuche wurden Prüfungen unserer Substanzen am isolierten Gefäßpräparat angeschlossen.

Methodik.

Zunächst wurden Versuche am Froschgefäßpräparat nach Läwen und Trendelenburg[1]) angestellt, die dann aber wegen Mangels an geeignetem Material am isolierten Kaninchenohr fortgesetzt wurden. Letztere Methode ist nach den Feststellungen von Krawkow und Bissemski[2]) zum Studium von pharmakologischen Wirkungen am isolierten Gefäßpräparat gut geeignet; sie hat sich auch früheren Untersuchern im hiesigen Institut[3]) sowie bei den hier folgenden Versuchen bewährt. In Narkose wurde eine Kanüle in die Ohrarterie eingebunden, das Ohr an der Wurzel abgeschnitten, die Gefäße mit Ringerlösung durchströmt und das Strömungsquantum durch Zählung der aus den Ohrvenen ausströmenden Tropfen gemessen. Die Lösungen wurden in den Zuführungsschlauch der Durchströmungslösung injiziert, und zwar immer in der Menge von 1 ccm in den bei den Kurven vermerkten Konzentrationen. Als Vergleichslösung für die vasoconstrictorische Wirkung diente Adrenalin. Die beobachtete Tropfenzahl pro Minute ist kurvenmäßig in Versuch 13—39, S. 393 ff., dargestellt. Um exakte Vergleiche anstellen zu können, wurden die Kurven sodann auf Prozentzahlen umgerechnet, indem die Tropfenzahl vor jeder Injektion gleich 100 gesetzt wurde. Die so erhaltenen Kurven (A—E) sind in der Reihenfolge der Versuche auf S. 398 ff. wiedergegeben. Da die Empfindlichkeit des Präparats sich langsam änderte, nämlich im Laufe des ersten Versuchstages abnahm, am zweiten Versuchstag aber wesentlich größer war als am ersten, sind ganz exakte Vergleiche nur unter Berücksichtigung der jeweiligen Adrenalinkurven möglich.

---

samkeit der nahezu unterschwelligen ersten Gabe als angemessen bezeichnet werden darf, sind die Reaktionen auf die folgenden, in unzweckmäßig geringen Zeitabständen angeschlossenen höheren Einspritzungen auffallend gering. Wir legen trotzdem Wert darauf, diesen Versuch nicht zu vernachlässigen, denn er scheint uns gerade das Verhalten beim „Einschleichen" in höhere Gaben zu beleuchten und zu zeigen, daß unter solchen Bedingungen Chinolyläthylamin an Wirksamkeit verliert.

[1]) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 415. 1904. **63**, 161. 1910.

[2]) Diese Zeitschr. **1**. 355. 1913.

[3]) Vgl. z. B. die demnächst im Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. erscheinende Arbeit von F. Schönfeld.



Versuchsergebnisse.

Alle zur Untersuchung gekommenen Stoffe erzeugten eine sofortige Abnahme der Tropfenzahl, die aber bei Chinin und den Chinolinderivaten mit Ausnahme des Amins sehr bald wieder anstieg. Häufig trat dann im aufsteigenden Teil der Kurve eine nochmalige kleine Senkung ein.

Wie die Kurven zeigen, kommt weder dem Chinin noch den einsäurigen Chinolinkörpern eine länger anhaltende Gefäßwirkung zu.

Wohl aber ist eine solche beim Chinolyläthylamin zu konstatieren. Während bei den übrigen Chinolinderivaten die Verringerung der Tropfenzahl nur 1—2 Minuten anhielt, war sie bei Chinolyläthylamin in den meisten Fällen noch nach 20—25 Minuten ganz ausgesprochen. Die einen Vergleich mit Adrenalin erlaubenden Kurven auf Bl. A und E zeigen, daß die gefäßverengernde Wirkung des Chinolyläthylamins etwa derjenigen der 25 fach schwächeren Adrenalinlösung gleichkommt. In gleichstarker Konzentration (1 : 500 000; Kurve IV, S. 404) beträgt die Verringerung des Strömungsquantums sogar mehr als die Hälfte der durch Adrenalin herbeigeführten. Soweit es bei der wechselnden Empfindlichkeit (Kurve I, S. 402) des Gefäßpräparates zu beurteilen ist, hat es den Anschein, daß die gefäßverengernde Wirkung des Chinolyläthylamins nicht proportional der Konzentration zunimmt, sondern daß das Optimum bei 1 : 50 000 liegt (Kurve III, S. 403). Bemerkenswert war in einigen Fällen, daß die Gefäßverengerung durch Adrenalin nach vorheriger Chinolyläthylamineinwirkung schwächer als sonst ausfiel. Demnach könnten sich Chinolyläthylamin und Adrenalin in der „Vorgeschichte" der Gefäßpräparate vertreten (vgl. hierzu S. 357).

Auch Piperidyläthylamin hat eine bedeutende vasoconstrictorische Wirkung (Kurve B und E, sowie V und VIII). Da für Piperidin bereits von früheren Untersuchern eine starke Gefäßwirkung festgestellt wurde[1]), ist es nicht auffallend, daß diese auch dem Äthylaminoderivat zukommt. In einem Falle übertraf sie diejenige des Chinolyläthylamins, in einem anderen Falle war sie geringer.

Naphthyläthylamin erwies sich als nur schwach wirksam, indem es die gleiche Wirkung ausübte wie eine hundertfach schwächere Chinolyläthylamin-Konzentration (vgl. Kurve VII).

Auch ein anderes, nebenbei untersuchtes Chinolinderivat, das Chinolylpropandiol, hatte eine starke vasoconstrictorische Wirkung (vgl. Kurve VI). Diese starke Wirksamkeit ist besonders im Vergleich mit der geringen des Chinaldylalkins erwähnenswert: Ein Blick auf die untenstehenden Konstitutionsformeln (XI u. XII) zeigt, daß sich Diol

---

[1]) Fränkel, Arzneimittelsynthese, 3. Aufl., S. 303.

(XII) und Alkin (XI) hauptsächlich durch die Zahl der aliphatischen Hydroxylgruppen unterscheiden.

XI. — $CH_2 \cdot CH_2OH$ am N-haltigen Ring

α-Chinolyl-Äthanol.

XII. — $CH(CH_2OH)_2$ am N-haltigen Ring

α-Chinolyl-Propandiol.

Die Unwirksamkeit des Chinins, Chinolins, Chinaldins und Chinaldylalkins bestätigt die bei den Blutdruckversuchen erhaltenen negativen Resultate, während die starke gefäßverengernde Wirkung des Chinolyläthylamins auch die Blutdrucksteigerung erklärlich macht. Letztere wird aber jedenfalls noch verstärkt durch seine gleichzeitige erregende Wirkung auf den Herzmuskel, die in der Vergrößerung des Pulsvolums zum Ausdruck kommt.

IV. Wirkung auf die glatte Muskulatur der Eingeweideorgane.

Ausgehend von der Tatsache, daß Chinin auf glatte Muskulatur erregend wirkt, lag die Vermutung nahe, daß auch dem Chinolinkern und seinen Derivaten eine erregende Wirkung zukäme.

An der quergestreiften Muskulatur erzeugt Chinin eine vorübergehende Steigerung, dann Abnahme der absoluten Kraft und der Arbeitsleistung, und zwar gleichgültig, ob die Muskeln curaresiert sind oder nicht[1]). Der Angriffspunkt ist also die contractile Substanz selbst, nicht ihre nervösen Elemente. Von den Wirkungen des Chinins auf glatte Muskulatur ist die Verstärkung der Uterusbewegungen am bekanntesten, die zu seiner Empfehlung als Wehenmittel geführt hat[2])[3])[4])[5])[6]). Auch hier hat es einen peripheren Angriffspunkt, da die Wirkung auch am überlebenden Organ eintritt. Außerdem ist eine Verkleinerung des Milzvolumens unter Chininbehandlung beobachtet worden, die aber nicht sicher auf eine Erregung der glatten Muskulatur ihrer Kapsel zurückgeführt werden konnte[7]). Chinolin entfaltet an der quergestreiften Muskulatur curareartige Wirkung[8])[9]). Seine Wirkung auf Organe mit glatter Muskulatur ist ebenso wie diejenige seiner nächsten Derivate unseres Wissens bis jetzt noch nicht untersucht. Die Wirkung des Chinolyläthylamins und der zum Vergleich herangezogenen beiden anderen nicht proteinogenen Amine war noch in einer anderen Beziehung interessant. Wie schon eingangs erwähnt, haben diese Verbindungen gewisse konstitutionelle Ähn-

[1]) Poulsson, Lehrbuch der Pharm., 3. Aufl.
[2]) Kurdinowski, Archiv f. Gynäkol. **78**, 34. 1906.
[3]) Kehrer, Archiv f. Gynäkol. **81**. 1906.
[4]) Conitzer, Archiv f. Gynäkol. **82**. 1907.
[5]) Becker, Deutsche med. Wochenschr. 1905, S. 407.
[6]) Maurer, Deutsche med. Wochenschr. 1907, S. 173.
[7]) Poulsson, Lehrbuch der Pharm., 3. Aufl.
[8]) Meyer-Gottlieb, Lehrbuch der experimentellen Pharmakol., 3. Aufl.
[9]) Moore und Prow, Journ. of Physiol. 1898, S. 22.

lichkeiten mit den physiologisch sehr wirksamen proteinogenen Aminen Tyramin, Adrenalin, Histamin und Indolyläthylamin. Auch abgesehen von der Gefäßwirkung entfalten alle diese Körper eine starke Wirksamkeit auf glatte Muskulatur, Adrenalin im Sinne einer Sympathicusreizung, die übrigens analog derjenigen des Ergotoxins, wie sie ja auch im Secale gefunden werden[1][2]). Für Chinolyläthylamin wurde bereits von Loewe eine bemerkenswerte Wirksamkeit an Organen mit glatter Muskulatur festgestellt, die ich weiter zu untersuchen die Aufgabe hatte.

Methodik.

Die Beobachtungen wurden an überlebenden Organen gemacht, nämlich am Kaninchendarm und am Meerschweinchenuterus. Da die Versuchsanordnung in beiden Fällen im wesentlichen die gleiche war, sei die gemeinsame Schilderung vorausgeschickt. Nach Tötung des Tieres durch Nackenstich wurde das zu untersuchende Darm- bzw. Uterusstück möglichst schnell und ohne jede Schädigung zwischen zwei Federklammern eingespannt, deren eine fixiert, deren andere durch einen verstellbaren Faden mit der Schreibvorrichtung verbunden war. So wurde das Organ in einem zylindrischen Gefäß mit Ringerscher Lösung suspendiert, der außerdem als Nährstoff Traubenzucker zugesetzt war, und die von einem ständigen Sauerstoffstrom durchperlt wurde. Zwecks Erwärmung auf etwa 39° wurde das erwähnte Gefäß in ein Wasserbad eingehängt, welches durch einen elektrischen Heizwiderstand[3]) erwärmt wurde. In einigen Fällen kam eine andere, von Loewe angegebene Badeinrichtung zur Anwendung[4]), die sich durch ihre Handlichkeit und Rührwirkung empfahl.

Im übrigen war das Vorgehen das bei überlebenden Organen übliche. Die zu untersuchenden Stoffe wurden mittels Pipette der Ringerlösung zugesetzt, und ihre Konzentration auf das Gesamtvolumen umgerechnet. Die Kurven sind von links nach rechts zu lesen; Aufstrich bedeutet Kontraktion; das Intervall der Zeitschreibung ist gleich einer Sekunde.

Versuchsergebnisse.

A. Darmversuche.

Am Darm sind zwei Funktionen[5]) und ihre Veränderung unter der Wirkung der untersuchten Stoffe zu beobachten: 1. der durchschnittliche Kontraktionszustand (Tonus). 2. Die Amplitude der einzelnen Kontraktionsbewegungen. Zum Vergleich wurde das Adrenalin herangezogen, das entsprechend dem hemmenden Einfluß des Sympathicus am Darm eine Lähmung des Tonus und der Kontraktionen verursacht.

Wenn man die Resultate der Versuche (S. 406ff.) zusammenstellt, so ergibt sich folgendes:

[1]) Barger und Dale, Journ. of Physiol. 1909. S. 38; 1910, S. 40; 1910/11, S. 41.

[2]) Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **65**, 504. 1910.

[3]) Coehn, Ber. d. D. Chem. Ges. **43**, 1910, S. 883.

[4]) Beschreibung siehe diese Zeitschr. S. 291.

[5]) Die Möglichkeiten einer vertieften Analyse pharmakologischer Darmwirkungen, wie sie durch die Untersuchungen P. Trendelenburgs (Archiv f. experim. Path. u. Pharm. **81**, 55. 1917) eröffnet werden, konnten wir uns leider nicht mehr aneignen; sie gelangten erst nach Abschluß unserer Versuche zu unserer Kenntnis.



Chinin (Versuch 40 u. 50, S. 406 u. 409) entfaltet am Darm eine deutlich lähmende Wirkung auf den Tonus; die Kontraktionsamplitude wurde in einem Falle etwas verkleinert (Versuch 40), in einem anderen Falle deutlich vergrößert (Versuch 50).

Chinolin, Chinaldin und Chinaldylalkin (Versuch 41—43, S. 406 und Versuch 51—53, S. 410) haben in schwacher Konzentration (1 : 200 000) vielleicht eine leicht erregende Wirkung, insofern, als Chinolin und Chinaldylalkin in je einem Falle die Kontraktionsamplitude leicht vergrößerten (Versuch 41 u. 43), Chinaldin den Tonus etwas verstärkte (Versuch 42). Doch ist diese Änderung so unbedeutend und unsicher, daß ihr kein Gewicht beigemessen werden kann. In stärkeren Konzentrationen haben alle Chinolinkörper eine lähmende Wirkung auf beide Funktionen des Darmes, jedoch mit gewissen Unterschieden. Besonders im Versuch 41 setzt z. B. Chinolin nur den Tonus deutlich herab, ohne die Kontraktionen wesentlich zu verkleinern. Bei Chinaldylalkin dagegen überwiegt die lähmende Wirkung auf die Kontraktionen, während der Tonus weniger beeinflußt wird (Versuch 43). Chinaldin hat von den drei Stoffen die stärkste lähmende Wirkung auf beide Funktionen. Ob es sich hier allerdings um konstante Unterschiede handelt, ist fraglich, da sie nicht in allen Versuchen zu beobachten waren.

Eine erheblich stärker lähmende Wirkung entfaltet dagegen Chinolyläthylamin (Versuch 44—46, 54 b, 58 u. 59, S. 407, 410, 411). Bereits in der Verdünnung von 1 : 2 000 000 (Versuch 44) ist eine Verkleinerung der Kontraktionsamplitude zu konstatieren. Bei 1 : 2—300 000 entspricht die lähmende Wirkung auf Tonus und Kontraktionen gewöhnlich derjenigen der zehnfach stärkeren Konzentrationen der übrigen Chinolinderivate. Bei 1 : 66 000 ist die Tonusverminderung ebenso stark wie unter der Wirkung einer dreißigfach schwächeren Adrenalinlösung, erfolgt aber langsamer und hält länger an. Die Kontraktionsamplitude wird dabei sehr stark verkleinert, sie sinkt mitunter fast auf Null (Versuch 46) und nimmt auch im Gegensatz zur Adrenalinwirkung spontan nicht wieder zu.

Piperidyläthylamin (Versuch 48 u. 56, S. 409 u. 411) entfaltet nur in starker Konzentration eine leicht lähmende Wirkung auf den Tonus, Naphthyläthylamin (Versuch 47 u. 55, S. 408 u. 411) eine ähnlich schwache hauptsächlich auf die Kontraktionen.

Salzsäure selbst in einer so hohen Konzentration, wie sie in keiner der untersuchten Lösungen vorhanden war, erwies sich als wirkungslos (Versuch 57, S. 411).

In einer letzten Versuchsreihe wurden noch einige Feststellungen über die antagonistischen Beziehungen des Chinolyläthylamins zu erregenden Stoffen gemacht. In Versuch 58 (S. 411) wurde die Aufhebung der Chinolyläthylaminwirkung durch Hypophysensubstanz geprüft:



Unter der Chinolyläthylaminwirkung erwies sich Hypophysenextrakt (Pituglandol) als wirkungslos. Versuch 59 (S. 412) zeigt zunächst die starke erregende Wirkung einer vorausgeschickten Pilocarpingabe Eine darauffolgende Chinolyläthylamingabe führt zu rascher und weitgehender Erschlaffung. Wiederholung der Pilocarpindarreichung in der vorher wirksamen Konzentration konnte diese Tonussenkung nur ganz leicht, g-Strophanthin (Purostrophan)[1]) etwas stärker aufhalten. Da Pilocarpin die parasympathischen Nervenendigungen erregt, Strophanthin dagegen mehr oder weniger unmittelbar an den muskulären Elementen angreift[2]), würde der Ausfall des obigen Versuchs vielleicht in dem Sinne zu verwerten sein, daß auch Chinolyläthylamin nahe an den muskulären Elementen seinen Angriffspunkt findet. Immerhin verweist seine Wirkung auf Blutdruck und Gefäße doch noch auf einen erregenden Angriff an sympathischen Apparaten.

B. Uterusversuche.

Über die Beeinflussung des überlebenden Uterus durch pharmakologische Agenzien sind im letzten Jahrzehnt reichliche Erfahrungen gesammelt worden, die bei der Sammlung von Beobachtungen an diesem Versuchsobjekt Berücksichtigung erfordern.

Schon Kehrer[3]) hat auf die Fülle von Besonderheiten aufmerksam gemacht, die sich beim Arbeiten mit diesem Objekt geltend machen: Reaktionsverschiedenheit der Uteri verschiedener Tierarten, der verschiedenen Teile des gleichen Uterus, der gleichen Uterusart im graviden und nicht graviden Zustand. Insbesondere bei der Prüfung von proteinogenen Aminen (nicht proteinogene sind auf ihre Uteruswirkung bisher noch nicht untersucht worden) kann eine Vernachlässigung dieser Reaktionsdifferenzen leicht zu scheinbar widersprechenden Ergebnissen führen. Sorgfältige Wahl des Testobjektes ist daher für Untersuchungen, wie die vorliegenden, bei denen eine Substanz von an allen übrigen Organen glatter Muskulatur adrenalinartiger Wirksamkeit im Mittelpunkt stand, besonders erforderlich. Für das Adrenalin selbst bietet sich heute wohl der Meerschweinchenuterus nicht virginellen, d. h. mütterlichen oder graviden Funktionsalters als das geeignetste Reaktionssubstrat dar. Gerade hier sind die Angaben Kehrers, die von einer erregenden Adrenalinwirkung sprachen, nicht unwidersprochen geblieben. L. Adler[4]) hat aus einer reichen, an über 200 Meerschweinchenuteri gesammelten Erfahrung entgegen Kehrer eine lähmende Wirkung des Adrenalins erwiesen. Adlers Angaben sind später von Sugimoto[5]) an 60 Tieren, sowie auch von Niculescu[6]) uneingeschränkt bestätigt worden und können seitdem als grundlegend gelten. Wir können hier vorausschicken, daß auch wir nach unseren Erfahrungen am graviden Meerschweinuterus Adler vollauf beipflichten können.

[1]) Von der chem. Fabrik Güstrow in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

[2]) Magnus, Archiv f. d. ges. Physiol. 1905, S. 108.

[3]) Archiv f. Gynäkol. **81**, 160. 1907.

[4]) Berliner klin. Wochenschr. 1913, S. 969.

[5]) Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **74**, 27. 1913.

[6]) Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **15**, 1. 1914.



Die Richtung, welche unsere Erwartungen hinsichtlich der Uteruswirksamkeit unserer neuen Amine einzuschlagen hatten, war gleichfalls von Sugimoto vorgezeichnet. Eine Schlußfolgerung seiner Arbeit, die sich mit der Wirkung zahlreicher Stoffe am Meerschweinchenuterus befaßte, lautete dahin, daß sich der isolierte Meerschweinchenuterus diesen Stoffen gegenüber wie der isolierte Darm verhält[1]). In dieser Hinsicht können wir nach unseren Ergebnissen (siehe unten) Sugimoto nicht beipflichten. Über die übrigen, von uns geprüften Substanzen liegen mit Ausnahme des Chinins Angaben der Uteruswirkung nicht vor. Vom Chinin wurde schon erwähnt, daß Kurdinowski[2]) bei intravenöser und auch subcutaner Applikation eine deutlich erregende, namentlich tonussteigernde Wirkung fand. Kehrer konnte dies am überlebenden Uterus bestätigen, nur wurden bei stärkeren Konzentrationen die Bewegungen unregelmäßig und hörten schließlich ganz auf.

Versuchsergebnisse.

In unseren Versuchen war die erregenden Wirkung des Chinins nur gering: Der Uterus verharrte länger als vorher im Zustande der maximalen Kontraktion (Versuch 60, S. 412). In stärkeren Konzentrationen zeigte sich eine deutliche Abnahme des Tonus (Versuch 61, S. 412). Die Chinolinwirkung zeigte eine gewisse Ähnlichkeit mit derjenigen des Chinins: in der Konzentration von 1 : 200 000 leichte Tonuserhöhung und Verharren im kontrahierten Zustande mit kleinen Pendelbewegungen, bei 1 : 50 000 dagegen deutliche Abnahme des Tonus (Versuch 62, S. 413).

Chinaldin und Chinaldylalkin hatten eine deutlich lähmende Wirkung auf den Tonus, Chinaldin auch auf die Pendelbewegungen, deren Amplitude verkleinert wurde (Versuch 63, S. 413), ihre Frequenz wurde durch Chinaldylalkin in einem Falle beschleunigt (Versuch 64, 72, 73, S. 413 u. 415).

Chinolyläthylamin fällt auch hier wieder aus dem Rahmen der übrigen Chinolinderivate heraus: in physiologischer Konzentration (1 : 100—200 000) wirkt es ausgesprochen erregend. Der Tonus wird ganz erheblich verstärkt, die Dauer der maximalen Kontraktion verlängert, die Erschlaffung unvollständig (Versuch 65 u. 74 S. 413 u. 415). Die Tonussteigerung ist dabei etwa gleich derjenigen, die Pituglandol in einer Verdünnung entsprechend 1 Teil Drüsensubstanz auf 10 000 hervorruft. Bei unphysiologisch hohen Dosen (1 : 20—50 000) kehrt sich die erregende Wirkung in das Gegenteil um: der Tonus nimmt deutlich ab, die Kontraktionsamplitude wird stark verkleinert (Versuch 66 u. 75, S. 414 u. 416). Am deutlichsten war die lähmende Wirkung gegen Ende einer Versuchsreihe, wenn der Uterus an und für sich nur noch schwach arbeitete, trotzdem aber der erregenden Wirkung des Pituglandols noch gut zugänglich war.

Naphthyl- und Piperidyläthylamin waren in schwacher Kon-

[1]) l. c. S. 39.
[2]) Archiv f. Gynäkol. 1906. S. 7834.



zentration (1 : 200 000) ohne deutliche Wirkung, in starker (1 : 50 000) verursachten beide eine mäßige Abnahme des Tonus (Versuch 67, 68 u. 77, S. 414 u. 416).

Chinolyläthylamin zeigt also auch am Uterus eine elektive Wirkung, die in physiologischen Dosen derjenigen des Adrenalins entgegengesetzt ist, während es die Darmmuskulatur in demselben Sinne wie Adrenalin beeinflußt. Diese Gegensätzlichkeit der Wirkungsweise des Chinolyläthylamins an Darm und Uterus stellt also, wie wir bereits oben (S. 364) andeuteten, einen Sonderfall gegenüber den von Sugimoto geprüften Stoffen dar. Die lähmende Wirkung hoher Dosen beruht wohl auf einer Schädigung der Muskelsubstanz selbst, wie sie auch Chinin verursacht. Die erregende Wirkung aber stützt weiter die Annahme eines besonderen nervösen Angriffspunktes. Sie ist in ihrem Gegensatz zu der Hemmungswirkung des Adrenalins besonders bemerkenswert bei einer Substanz, die man nach ihrer Wirkungsweise an anderen glatten Muskeln in engste Parallele mit dem Adrenalin zu setzen versucht sein könnte.

V. Wirkung der drei Amine bei subcutaner Injektion.

Um die pharmakologischen Wirkungen der drei nichtproteinogenen Amine am lebenden Tiere genauer zu studieren und einen Anhaltspunkt für ihre Giftigkeit zu gewinnen, wurden subcutane Injektionen bei Fröschen und Mäusen vorgenommen. Die Versuchsprotokolle der Versuche 78—86 (S. 417 ff.) zeigen die dabei beobachteten Erscheinungen.

Bei den Fröschen verursachten alle drei Amine eine motorische Schwäche und Abschwächung der Reflexe. Die Herztätigkeit war von allen Lebenserscheinungen am längsten vorhanden.

Die Warmblüterversuche gestatten zunächst eine annähernde Bestimmung der letalen Dosis.

Naphthyläthylamin war in der Gabe von 0,66 mg pro Gramm Körpergewicht bereits tödlich, Piperidyläthylamin bei 0,43 mg. Für Chinolyläthylamin ist die letale Dosis größer als 0,62 mg pro Gramm Körpergewicht.

Piperidyläthylamin ist also das giftigste der drei Amine; der Grund dafür ist wohl in der Hydrierung des Pyridinringes und der dadurch entstandenen Imidogruppe zu suchen, da nach O. Loew[1]) bereits das Piperidin wesentlich giftiger ist als das relativ unschädliche Pyridin. Bei den Mäusen war ferner regelmäßig anfänglich eine Beschleunigung der Atmung, große Lebhaftigkeit und Steigerung aller Reflexe zu beobachten. Dann machte sich eine immer stärker werdende motorische Schwäche geltend, die gewöhnlich in den hinteren Extremitäten begann und wohl

[1]) Fränkel, Arzneimittelsynthese, 3. Aufl., S. 40.



auch die Hauptursache der Reflexabschwächung war. Für sensorische Reize waren die mit Piperidyl- und Chinolyläthylamin vergifteten Tiere noch in späten Stadien überempfindlich, wobei die motorische Reaktion allerdings ebenfalls nur schwach ausfiel. Naphthyl- und Piperidyläthylamin verursachten einige Male neuromuskuläre Reizzustände: Zittern, Spasmen und tonisch-klonische Zuckungen gegen Ende. In allen Fällen wurde die Atmung nach anfänglicher Beschleunigung später auffallend verlangsamt und Atemstillstand war Todesursache.

VI. Beeinflussung der Hefegärung.

Chinin ist bekanntlich ein universelles Protoplasmagift und hemmt als solches alle Lebensvorgänge, sowohl die anabolischen, als die katabolischen. Einige Autoren behaupten, daß es in schwacher Konzentration eine vorübergehende Steigerung der Aktivität des Protoplasmas verursache, die aber von anderen als Hemmung anabolischer Prozesse gedeutet wird. Als Ursache nahm man eine hemmende Wirkung auf die cellulären Enzyme an[1]).

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigten sich deshalb mit seiner Wirkung auf niederste Organismen und alle Arten biochemischer, besonders fermentativer Vorgänge. Einige Resultate seien kurz erwähnt.

Die Oxydation der Guajactinktur durch Hämoglobin wird durch Chinin 1 : 20 000 gehemmt[1]).

Die Hippursäuresynthese in der ausgeschnittenen überlebenden Niere wird ebenfalls durch Chinin verhindert[1]). Die Leukocytenauswanderung und Eiterbildung wird durch Chinin gehemmt [Binz[1])]. Buchheim und Engel[2]) sowie Liebig[3]) fanden, daß durch 0,2 proz. Chinin die Vergärung des Traubenzuckers durch Hefe noch nicht völlig unterdrückt wird. Nach Binz[4]) wird die Buttersäuregärung durch Chininzusatz im Verhältnis 1 : 360 nahezu vollständig gehemmt. Buchholtz[5]) findet die Menge von salzsaurem Chinin, welche in seiner Nährflüssigkeit die Bakterienentwicklung verhinderte, zu 0,3—0,5%.

Koch[6]) stellte fest, daß durch Chinin in einer Konzentration von 1 : 830 das Wachstum der Milzbrandbacillen merklich behindert, bei 1 : 625 völlig aufgehoben wird.

In Anbetracht der starken Wirkung des Chinins auf Protozoen (vgl. Abschnitt Protozoen) ist diejenige auf Bakterien und Gärungserreger also relativ gering und steht hinter derjenigen vieler anderer Substanzen weit zurück[7]). Für gewisse Arten

[1]) Meyer - Gottlieb, Experimentelle Pharm., 3. Aufl., S. 387, und Poulsson, Lehrbuch der Pharm., 3. Aufl., S. 191.

[2]) Beiträge zur Arzneimittellehre 1849, S. 89.

[3]) Über die Gärung und die Quelle der Muskelkraft. Annalen der Chemie **153**, S. 152.

[4]) Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung 1868, S. 17.

[5]) Archiv f. experim. Path. und Pharmakol. **4**, 53. 1875.

[6]) Mitteilungen aus dem Reichsgesundheitsamt I.

[7]) Tappeiner, Archiv f. klin. Med. 1896, S. 56, 378.

von Schimmelpilzen ist es sogar vollständig unschädlich[1]). Auch Chinolin wurde in dieser Richtung untersucht, und zwar von Donath[2]). Es erwies sich dabei als gutes Antisepticum: Die Bakterienentwicklung in Buchholtzscher Nährflüssigkeit wurde durch Chinolin 1 : 500 vollständig verhindert, ebenso die Harnsäuregärung, die Milchsäuregärung auf $^1/_6$—$^1/_8$ vermindert. Außerdem fand er, daß durch eine 0,4 proz. Chinolinlösung die Gerinnung der Milch stark verzögert, durch eine 1 proz. Lösung diejenige des Blutes aufgehoben wird.

Dagegen soll die alkoholische Traubenzuckergärung durch Chinolin selbst in 5 proz. Lösung nicht gehemmt werden.

Diese Schlußfolgerung ist nach den vorliegenden Untersuchungsprotokollen nicht ganz verständlich. Donath versetzte eine Mischung von 2,5 g Traubenzucker, 2,5 g Preßhefe und 50 ccm Wasser mit 1,0 g Chinolin bzw. 0,2 g Chinin (1 : 50 bzw. 1 : 250) und bestimmte nach 5 Tagen die noch vorhandene Zuckermenge, wobei das

Chinolingemisch . . .	0,3 g
Chiningemisch	0,25 g
Kontrollgemisch . . .	0,07 „

Traubenzucker enthielt.

Bei einem zweiten Versuch (5 g Traubenzucker, 5 g Hefe, 100 ccm Wasser, 5 g Chinolin bzw. 2 g Chinin) war das Resultat nach drei Tagen allerdings:

Chinolingemisch . . .	0,26 g
Chiningemisch	0,71 „
Kontrollgemisch . . .	0,5 „

Traubenzucker.

Nach dem ersten Versuch hätte Chinolin eine stärkere hemmende Wirkung als Chinin entfaltet, nach dem zweiten die Gärung dagegen beschleunigt.

Von sonstigen Chinolinderivaten wurde noch γ-Phenylchinaldin von Tappeiner[3]) untersucht und festgestellt, daß es die Hefegärung bei 1 : 10 000 beschleunigte, bei 1 : 1000 noch nicht völlig verhinderte.

Methodik.

Bei unserer Untersuchung wurden zunächst gewöhnliche Gärungsröhrchen verwandt, wie sie für klinische Zwecke gebraucht werden, als zu ungenau aber wieder verlassen. Die für die manometrische Bestimmung erforderlichen Mikrorespirationsapparate konnten wir uns der Kriegsverhältnisse halber leider nicht zugänglich machen. Wir kehrten deshalb zur volumetrischen Bestimmung der Kohlensäure zurück.

Statt der in ihrer Wirkungsstärke erheblich schwankenden Preßhefe wurde in späteren Versuchen ein Trockenhefepräparat [„Biozyme“[4])] verwandt.

Eine Aufschwemmung der feingepulverten Trockenhefe in Ringerlösung wurde in dickwandigen Reagensröhrchen 2 bzw. 3 Stunden der Einwirkung der zu untersuchenden Stoffe ausgesetzt, und dann die Traubenzuckerlösung hinzugefügt. Darauf wurden die Röhrchen mit durchbohrtem Kork (Dichteprüfung regelmäßig vorausgeschickt) fest verschlossen und die sich entwickelnde Kohlensäure in umgestülpten graduierten Meßzylindern über angesäuertem Wasser aufgefangen. Da sich das hohe Absorptionsvermögen auch stark angesäuerten Wassers störend

[1]) Poulsson, Lehrbuch der Pharmakol., 3. Aufl., S. 192.

[2]) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft **14**, 178 und 1769. 1881.

[3]) Archiv f. klin. Med. 1896, S. 56, 379.

[4]) Von der Firma Vial & Uhlmann freundlichst überlassen.



bemerkbar machte, wie z. B. die zuletzt absteigende Richtung der Kurven in Versuch 87 zeigt, wurde die Kohlensäure später (Versuch 88) über Öl aufgefangen.

Wir begnügten uns nicht mit einer Bestimmung des Schlußergebnisses der Gärungsversuche, sondern verschafften uns gleichzeitig ein Bild von der Beeinflussung des Reaktionsablaufs, d. h. der Gärungsgeschwindigkeit. Dementsprechend findet sich in unseren Kurven (S. 419ff.) das Volum der entstandenen Kohlensäure als Ordinate auf einer Zeitabszisse dargestellt.

Versuchsergebnisse.

In Versuch 87 wurden 0,5 g Trockenhefe, 3 ccm Ringerlösung und 1 ccm 2 proz. Giftlösung vermischt und nach zweistündiger Vorbehandlung 5 ccm 1 proz. Traubenzuckerlösung zugesetzt. Die Giftkonzentration betrug also während der Vorbehandlung 1 : 200, während der Gärung 1 : 450.

Die Kohlensäure wurde in diesem Versuch über angesäuertem Wasser aufgefangen. Deshalb sehen wir von der Wiedergabe der Kurven dieses Versuchs ab, welche in einer Rückkehr zur Abszissenachse die starke Rückabsorption der gebildeten Kohlensäure zum Ausdruck bringen.

Trotz dieser Fehlerquelle dürfte das gegenseitige Verhältnis der Wirkungsstärke der einzelnen Stoffe doch in den Kurven zum Ausdruck kommen. Nur ist es hier besonders schwer zu entscheiden, welcher Teil der gesamten Zeitkurve zum Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Stoffe herangezogen werden soll. Da die Rückabsorption bei der Kontrollkurve am stärksten zum Ausdruck kam, wählen wir den Zeitpunkt, in welchem diese ihr Maximum erreichte. Das wäre die Zeit, um welche die Reaktionsgeschwindigkeit der Kohlensäurebildung ihr Optimum besitzt. Vergleichen wir hier die Kohlensäurevolumina der Versuchsröhrchen untereinander, so ergäbe sich, nach steigender Hemmungswirkung angeordnet die Reihenfolge:

Chinaldylalkin $<$ Chinaldin $<$ Chinolyläthylamin $<$ Chinin $<$ Chinolin.

Allerdings hat auch die Salzsäure in einer Konzentration von 0,1 (Vorbehandlung) bzw. 0,044% (Vergärungsperiode) eine starke hemmende Wirkung. Daß sie aber in solchen Konzentrationen bei weitem nicht in den Versuchslösungen vorhanden war, geht am deutlichsten auch daraus hervor, daß das am stärksten sauer reagierende Chinaldylalkin die geringste hemmende Wirkung ausübt.

Versuch 88 (S. 420) zeigt dieselben Kurven bei dreistündiger Vorbehandlung und Benutzung 2 proz. Traubenzuckerlösung. Wegen Fortfalls der Absorption bleiben die Kurven am Ende der Gärung auf konstanter Höhe. Die Reihenfolge ist, wie oben geordnet:

Chinaldylalkin $<$ Chinaldin $<$ Chinin $<$ Chinolyläthylamin $<$ Chinolin.

Der einzige Unterschied gegenüber dem ersten Versuch besteht in



dem Stellungsaustausch zwischen Chinin und Chinolyläthylamin. Auch in Versuch 3 (siehe unten) ergibt der Vergleich zwischen Chinin und Chinolyläthylamin die gleiche Reihenfolge, wie in Versuch 2, nur liegen die für beide gefundenen Volumina produzierter Kohlensäure näher beisammen. Bei der guten Übereinstimmung der in beiden Versuchen angestellten Parallelbestimmungen darf man somit ihrem Ergebnis größere Beweiskraft beimessen, als dem Ausfall des Versuchs 1. In erster Annäherung kann man jedenfalls die Chinin- und die Chinolyläthylaminwirkung als gleich bezeichnen.

Chinolin hat in beiden Fällen die stärkste Wirkung entfaltet, die also auch diejenige des Chinins übertrifft. Chinaldin ist relativ wenig wirksam, Chinaldylalkin am schwächsten. Soweit es angängig ist, diese Unterschiede auf den chemischen Aufbau der Stoffe zurückzuführen, ergibt sich also, daß die Einführung der Methylgruppe die Wirkung abschwächt, noch mehr diejenige der Oxäthylgruppe, während sie wiederum durch Hinzutritt der Aminogruppe deutlich verstärkt wird.

Die Angabe Fränkels[1]), daß der Eintritt von Methylgruppen, wie von Alkylen überhaupt in das Molekül des Chinolins seine antiseptische Kraft erhöhe, läßt sich also auf die fermentlähmende Wirkung der Chinolinkörper nicht übertragen. Versuch 89, Blatt 3, stellt den Vergleich der Wirkung der drei nicht proteinogenen Amine an. Er ergibt nach steigender Wirkung geordnet, die Reihe:

Naphthyläthylamin < Piperidyläthylamin < Chinin < Chinolyläthylamin.

VII. Wirkung auf Protozoen.

Als letzter Teil der Untersuchungen über die Wirkung der Chinolinderivate sowie der zum Vergleich mit dem Chinolyläthylamin herangezogenen zwei weiteren nicht proteinogenen Amine wurden Versuche über ihre Wirkung auf Infusorien angestellt.

Da das Chinolin einen Bestandteil des Chininmoleküls darstellt, und das Chinin bekanntlich eine hervorragende abtötende Wirkung nicht nur auf freilebende Protozoen, sondern auch auf die zur Gruppe der Sporozoen gehörigen Malariaerreger besitzt, liegen über diesen Gegenstand bereits eine Reihe von Untersuchungen vor.

Die erste Beobachtung über die Protozoenwirkung des Chinins machte Binz[2]) im Jahre 1867, indem er feststellte, daß das Paramaecium colpoda durch Chinin bereits in der Konzentration von 1 : 1000 in 3—4 Minuten abgetötet wurde. Das meiste Interesse für unsere Untersuchungen beanspruchen die Arbeiten von Tappeiner[3]) und Grethe[4]). Letzterer suchte die interessante Fragestellung zu beant-

[1]) Arzneimittelsynthese, 3. Aufl., S. 574.

[2]) Binz, Über die Wirkungen antiseptischer Stoffe auf die Infusorien der Pflanzenjauche. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1867, S. 308.

[3]) Tappeiner, Über die Wirkungen der Phenylchinoline und Phosphine auf niedere Organismen. Archiv f. klin. Med. **56**, 369.

[4]) Grethe, Über die Wirkung versch. Chininderivate auf Infusorien. Archiv f. klin. Med. **56**, 189.

worten, von welchem Teil des komplizierten Chininmoleküls die Protozoenwirkung ausgeht. Er untersuchte die Spaltungsprodukte des damals in seiner Konstitution noch nicht ganz erforschten Chinins und stellte fest, daß die Protozoenwirkung wesentlich an den Chinolinkern gebunden war. Der übrige, damals noch unbekannte Rest des Moleküls, Merochinen (Loiponanteil), erwies sich losgelöst vom Molekül als wirkungslos. Da dieser Teil des Chininmoleküls als ein Pyridinderivat angesehen wurde, stimmte damit die Feststellung gut überein, daß auch das Pyridin selbst keine Wirkung auf Protozoen ausübte. Dagegen verstärkte das Merochinen die Wirkung des Chinolins erheblich. Des weiteren untersuchten die genannten Forscher Methylderivate des Chinolins, nämlich α-Methylchinolin (= Chinaldin), γ-Methylchinolin (= Lepidin) und p-Methoxy-Lepidin (XIII):

XIII.

```
                H    CH3
                C    C
              //  \ /  \\
CH3 · O · C     C     CH
          |     ||    |
          HC    C     CH
            \\ /  \ //
              C    N
              H
```

und fanden, daß Lepidin etwa die gleiche, Chinaldin eine schwächere und p-Methoxy-Lepidin eine etwas stärkere Wirkung als Chinolin entfaltete, die aber noch weit hinter der Wirkung des Chinins zurückblieb. Wurde der Pyridinkern im Methoxy-Chinolin hydriert, wodurch das Antipyreticum Thallin (XIV) entstand, so wurde die

XIV.

```
                H    H2
                C    C
              //  \ /  \
CH3 · O · C     C     CH2
          |     ||    |
          HC    C     CH2
            \\ /  \  /
              C    N
              H    H
```

Wirkung abgeschwächt. Wesentlich wirksamer, ja sogar noch stärker wirksam als Chinin selbst, erwiesen sich die Phenylchinoline (z. B. γ-Phenylchinolin), noch stärker nach Einführung einer Methyl- (Phenylchinaldine) und einer Methoxylgruppe (Methoxyphenylchinaldine).

Auch bei den Phenylchinolinen zeigte sich die Abschwächung der Protozoenwirkung durch Hydrierung des Pyridinringes, wie der Vergleich von γ-Phenylchinolin und γ-Phenyltetrahydrochinolin bewies. Ersteres tötete in einer Konzentration von 1 : 1000 die Paramäcien in einer Minute, während letzteres drei Minuten dazu brauchte. Ebenfalls abschwächend wirkte die Einführung der Amidogruppe (p-Amido-γ-Phenylchinaldin). Phenylchinaldin brauchte zur Abtötung in einer Konzentration von 1 : 10 000 3—4 Minuten, p-Amido-γ-Phenylchinaldin dagegen 8 Minuten.

Die von Grethe gefundenen Abtötungszeiten für Paramaecium caudatum waren folgende:

	1 : 1000	1 : 10000
Chinin	3—4 Minuten	2 Stunden
Merochinen	Nach 3 Stunden keine Wirkung	—
Chinolin (Tartrat)	1/2 Stunde	—
Chinaldin	2 Stunden	—
Lepidin	25 Minuten	—
γ-Phenylchinolin	1 Minute	3—4 Min.
γ-Phenylchinaldin	Sofort	3—4 Min.
γ-Phenyl-p-Methoxychinaldin	Sofort	4 Minuten
Tetrahydro-γ-Phenylchinolin	3 Minuten	15 Minuten
p-Amido-γ-Phenylchinaldin	Sofort	8 Minuten

Später fand **Tappeiner**, daß Körper, die noch mehr Benzolringe enthielten, eine noch stärkere Wirkung auf die Infusorien ausübten. Er untersuchte Derivate des Phosphins (XV):

XV.

$C_6H_4 \cdot NH_2$

H C, C, CH, HC, CH, HC, $C \cdot NH_2$, C H, N, C H

und stellte fest, daß sie Paramäcien in einer Verdünnung von 1 : 10 000 in einer Minute, von 1 : 200 000 in ein bis zwei Stunden töteten.

Auf seine Veranlassung wurden diese Körper, nämlich Dimethylphosphin sowie das oben erwähnte Phenylchinaldin, dann auch bei Malaria therapeutisch versucht[1]), wobei es sich aber herausstellte, daß sie nur schwach wirksam waren. Wohl konnten die Fieberanfälle vorübergehend unterdrückt werden, und die Blutuntersuchung ergab ein Trägerwerden der Plasmodienbewegung und Ausbleiben der Sporulation; aber nach Aussetzen der Behandlung kamen die Fieberanfälle bald wieder.

Auch bei anderen Protozoeninfektionen sind Chinin und verwandte Körper in bezug auf ihre therapeutische Verwendbarkeit untersucht worden. Während früher die Anschauung bestand, daß die Trypanosomen, die zur Klasse der Flagellaten gehören, sowohl im Organismus, als auch in vitro durch Chinin nur wenig geschädigt würden, führten die Untersuchungen von **Morgenroth** und **Halberstaedter**[2]) zu anderen Ergebnissen. Eine manifeste Infektion konnte allerdings nicht beeinflußt werden, dagegen gelang es, durch prophylaktische länger dauernde interne Chinindarreichung die bei Mäusen künstlich gesetzte Infektion mit Trypanosoma Brucei im Keime zu ersticken. In vitro beobachteten diese Untersucher, daß die Trypanosomen bewegungslos wurden und auch Formveränderungen zeigten, ähnlich denen, wie sie Plasmodium malariae unter der Einwirkung des Chinins erleidet[3]). Es handelt sich in beiden Fällen um Quellungsvorgänge, die den Proto-

[1]) Mannaberg, Archiv f. klin. Med. 59, 185.

[2]) Über die Beeinflussung der experimentellen Trypanosomeninfektion durch Chinin. Sitzungsber. der Kgl. Preuß. Akad. d. Wiss. Berlin 1910, S. 732; 1911, S. 30.

[3]) Binz, Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 43.



zoenkörper in eigenartiger Weise verändern. Die Trypanosomen nahmen eine Gestalt an, die obige Forscher als Rochenform bezeichneten. Plasmodium malariae verändert sich bekanntlich in der Weise, daß es Kugelform annimmt und schließlich platzt. Über die Formveränderung des Paramaecium caudatum unter der Einwirkung der Chinolinderivate schreibt Tappeiner: „Die Zelle verliert ihre schlanke Form, wird flaschenförmig aufgetrieben und beginnt schließlich unter Austritt eines Teiles ihres Inhalts zu körnigem Detritus zu zerfallen.“

Es sei hier gleich im Hinblick auf unsere Untersuchungen bemerkt, daß das Aufhören der Bewegung, das in den Tabellen von Tappeiner und Grethe als Augenblick des Todes vermerkt wird, nicht unbedingt den Zelltod bedeutet. Den besten Beweis dafür liefern die erwähnten Versuche von Morgenroth und Halberstädter: sie setzten Trypanosomen in vitro der Einwirkung des Chinins aus und injizierten nach verschieden langer Einwirkungszeit die unbeweglich gewordenen, aber in ihrer Form unveränderten Trypanosomen den Versuchsmäusen, wonach sich, wenn auch verspätet, eine tödliche Infektion entwickelte. Waren die Trypanosomen aber bereits bis zur Formveränderung geschädigt, so traten keine mehr im Blute auf, und die Tiere blieben am Leben.

Methodik.

Als Versuchsobjekte dienten Infusorien, die in einem gewöhnlichen Heuinfus nach einigen Tagen zur Entwicklung kamen. Es fanden sich darin in reicher Ausbeute eine konstante Art von mittelgroßen Paramäcien, außerdem eine als Kolpidien angesprochene Art von kleinen holotrichen Ciliaten, in geringerer Anzahl eine gestielte, festsitzende peritriche Ciliatenart von der Gattung Vorticella und schließlich eine Unzahl von Flagellaten. Bereits hier sei vorausgeschickt, daß offenbar große Unterschiede in der Empfindlichkeit verschiedener Infusorienarten gegenüber den Giftlösungen bestehen: So konnte in einem Versuch mit 0,1 proz. Chinolyläthylamin beobachtet werden, daß die Paramäcien nach 25 Minuten, die übrigen Infusorien etwas später abgestorben waren, während zwei Exemplare von der gestielten Art noch 5 Stunden am Leben waren, und mit ihrem Wimperkranz die toten Infusorien in strudelnde Bewegung versetzten. Die untersuchte Paramäcienart zeigte aber eine gute Übereinstimmung in bezug auf ihre Empfindlichkeit mit der von Binz und Grethe untersuchten Art, da z. B. für Chinin 1 : 1000 die von diesen Untersuchern gefundene Abtötungszeit (3—4 Minuten bis zur Bewegungslosigkeit) bestätigt werden konnte. Die kleinen Ciliaten erwiesen sich gewöhnlich als resistenter, während die Flagellaten manchmal schon vor den Paramäcien bewegungslos wurden.

Die Versuchsanordnung war folgende: Schwächer wirksame Konzentrationen wurden im hängenden Tropfen unter luftdichtem Ölabschluß untersucht, um die Verdunstung zu verhindern. Mit einer Platinöse wurde ein Tropfen der die meisten Paramäcien enthaltenden oberflächlichen Schicht des Heuinfuses auf das Deckglas gebracht, die Platinöse durch Abspülen, Ausglühen, nochmaliges Abspülen und Abtrocknen gereinigt, dann mit der gleichen Platinöse ein gleichgroßer Tropfen der zu untersuchenden Lösung neben den ersten Tropfen gesetzt, und darauf beide Tropfen mit einem feinen Glasstab miteinander vermischt. Dann wurde das umgekehrte Deckglas auf einen Objektträger mit Hohlschliff, der vorher mit Öl umstrichen wurde, aufgesetzt. So hielten sich die Infusorien tagelang in lebhafter Bewegung am Leben; Sauerstoffmangel konnte, wie Kontrollversuche ergaben,



nicht störend ins Gewicht fallen. Stärker wirksame Konzentrationen, die vor Eintreten der Verdunstung zur Abtötung führten, wurden dagegen, um größere Tropfen zu erzielen, folgendermaßen untersucht: Mit einer fein ausgezogenen Pipette wurde zunächst ein Tropfen des Heuinfuses auf ein Uhrglas gebracht, die Pipette mit Wasser, dann mit der zu untersuchenden Lösung durchgespült, aus ihr ein gleichgroßer Tropfen der Lösung dem Infustropfen hinzugefügt und durch Umrühren mit dem Glasstab mit ihm vermischt.

Die zur Untersuchung gekommenen Lösungen waren 0,05—2 proz., ihre Konzentration nach dem Vermischen mit dem Infustropfen natürlich halb so stark. Die sich ergebenden Wirkungen finden sich im Anhang (S. 421 ff.) sowie in der zusammenfassenden Tabelle auf S. 375.

Versuchsergebnisse.

Bezüglich der Vorgänge, die bei der Einwirkung der Gifte auf die Infusorien beobachtet wurden, sei folgendes erwähnt: Wurden die Substanzen in stark wirksamer Konzentration angewandt, so blieben die Paramäcien sofort bewegungslos liegen; sie veränderten ihre Form zunächst nicht wesentlich, quollen nur etwas auf und zeigten bald eine grobe, dunkele Granulierung des Protoplasmas. In diesen Fällen war der Tod offenbar sofort eingetreten. Erst sehr viel später trat bei einzelnen Exemplaren eine Schrumpfung ein, so daß sich ihre Form der Kugelgestalt näherte. Dieser Vorgang wurde aber, da er erst lange Zeit nach der Bewegungslosigkeit eintrat, als ein rein physikalischer angesehen.

Anders waren die Vorgänge bei schwächeren Konzentrationen: Die erste auffallende Erscheinung war die, daß die Paramäcien ihre im wesentlichen geradlinige Fortbewegung aufgaben, zunächst schnell, später immer langsamer in Kreisen herumschwammen, unter gleichzeitiger weitspiraliger Rotation ihres Körpers. Dieser Vorgang ist augenscheinlich als eine Art Fluchtreaktion zu deuten, indem die Tiere bestrebt sind, durch Einschlagen aller möglichen Richtungen der starken Giftkonzentration zu entfliehen. Diese Erklärung gibt auch Jennings[1]) für ähnliche Bewegungen, die Paramaecium caudatum unter dem Einfluß reizender Stoffe ausführt. Bestätigt wurde diese Auffassung durch folgende Beobachtung: Wurde der zugesetzte Gifttropfen nicht durch gründliches Umrühren mit dem Tropfen des Heuinfuses vermischt, so kam die gleichmäßige Diffusion offenbar nur langsam und unvollständig zustande, die Infusorien vermochten mit Hilfe der erwähnten Fluchtreaktion bald die Stellen der geringsten Konzentration aufzusuchen, sich hier in dichten Massen anzusammeln und der Gifteinwirkung lange zu widerstehen. Diesem Stadium der kreisförmigen Bewegung folgte dann eine immer stärker werdende Trägheit, bis die Tierchen schließlich nahezu bewegungslos liegen blieben. Gleichzeitig konnten in diesem

[1]) Jennings, Die niederen Organismen S. 39.



Stadium noch folgende Vorgänge beobachtet werden: In einer Anzahl der Versuche fiel ein starkes Größerwerden der contractilen Vakuolen, der Exkretionsorgane der Infusorien auf. Sie entleerten sich augenscheinlich seltener und schließlich überhaupt nicht mehr. Hierfür kämen als Gründe wohl in Betracht entweder eine Lähmung der contractilen Substanz, die auch das Aufhören der Wimperbewegung verursacht, oder das Bestreben einer verstärkten Ausscheidung der eingedrungenen Gifte in Verbindung mit einer Lähmung, oder aber schließlich rein physikalisch-osmotische Vorgänge. In einzelnen Fällen konnte mit starker Vergrößerung noch festgestellt werden, daß gewöhnlich an einem Ende des Zelleibes lange Büschel von dünnen Fäden hingen. Es handelte sich um zur Entladung gekommene Trichocysten, der mutmaßlichen Verteidigungsmasse der Paramäcien [1]). In demselben Stadium der Vergiftung oder etwas später traten dann meist am vorderen Körperende eine oder mehrere blasenförmige Ausstülpungen des ungranulierten Ektoplasmas hervor, die immer größer wurden, sich auch mit granuliertem Protoplasma erfüllten, bis schließlich die Gestalt der Paramäcien flaschenförmig oder unregelmäßig klumpig wurde. Zuletzt nahmen sie eine oft schön gleichmäßige Kugelform an, an der die Zellhaut noch gut zu erkennen war, und noch eine Zeitlang später platzte diese, und das körnig gewordene Protoplasma entleerte sich nach außen. Da während des Auftretens der blasigen Ausstülpungen oft noch eine schwache Bewegung vorhanden war, ist der Vorgang als ein intravitaler anzusehen, und das Annehmen der Kugelform wohl der Encystierung bei eintretender Eintrocknung in Parallele zu setzen, nur mit dem Unterschied, daß in unserem Falle die Reversibilität fehlt. Aus diesem Grunde und weil das Stadium der Kugelform meist sehr gleichmäßig erreicht wurde, wurde dieser Augenblick als Zelltod markiert. Auffälligerweise konnte der Vorgang regelmäßig nur bei der Einwirkung des Chinins, des Naphthyl- und des Chinolyläthylamins beobachtet werden, während er bei Chinolin, Chinaldin und Chinaldylalkin ungleich seltener eintrat. Bei diesen Substanzen wurde deshalb das Aufhören jeder Bewegung als Beweis des Zelltodes angesehen. Dies konnte um so eher erlaubt erscheinen, als, wie unsere Tabellen zeigen, die Wirkung der drei einsäurigen Chinolinkörper gar keinen Vergleich mit derjenigen des Chinins und der zwei Amine aushält, es vielmehr im wesentlichen darauf ankam, innerhalb jeder der beiden Gruppen gut vergleichsfähige Daten zu erhalten.

Zur Übersicht über die Ergebnisse der Versuche (Versuch 90—94, S. **421 ff.**) seien die tödlichen Konzentrationen zunächst in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

[1]) Jennings, l. c.



Paramäcien werden in 3—5 Min. abgetötet durch:	in der Konzentration von:
Chinin	1 : 2000
Naphthyläthylamin .	1 : 1000
Chinoläthylamin . . .	1 : 666
Chinolin	1 : 200
Chinaldylalkin . . .	1 : 100
Chinaldin	mehr als 1 : 100
Piperidyläthylamin .	„ „ 1 : 100

Wie die Tabelle zeigt, zerfallen die untersuchten Körper bezüglich ihrer Protozoenwirkung zwanglos in zwei Gruppen:

1. Die schwach wirksamen Chinolinderivate mit Ausnahme des Chinolyläthylamins und einschließlich des Piperidyläthylamins.

2. Die stark wirksamen Körper Chinolyläthylamin, Naphthyläthylamin und Chinin.

Keine der Substanzen erreicht die Wirksamkeit des Chinins, obwohl das Naphthyläthylamin ihm sehr nahe kommt. Naphthyläthylamin wirkt etwa halb so stark, Chinolyläthylamin etwa ein Drittel so stark wie Chinin; Chinolin hat nur ein Zehntel der Wirksamkeit des Chinins, Chinaldylalkin ein Zwanzigstel. Für Chinaldin und Piperidyläthylamin wurden mangels stärkerer Lösungen genaue Vergleichszahlen nicht ermittelt. Ihre Wirksamkeit beträgt aber weniger als ein Zwanzigstel von derjenigen des Chinins. Von den drei Chinolinkörpern ist also Chinolin selbst am stärksten, Chinaldin am schwächsten wirksam, Chinaldylalkin steht in der Mitte. Das Piperidyläthylamin nimmt insofern eine Ausnahmestellung ein, als es in schwächeren Konzentrationen größere Wirksamkeit als Chinolin entfaltet, in höheren Konzentrationen hinter diesem zurückbleibt. Bei allen übrigen Körpern nahm die Wirksamkeit gleichmäßig mit der Konzentration zu.

Soweit es zur Veranschaulichung erlaubt ist, die Wirkung der Stoffe auf ihre chemische Konstitution zurückzuführen, ergibt sich also aus den Versuchen folgendes:

Die Wirkung des Chinolins wird durch die Einführung der Methylgruppe abgeschwächt, die Wirksamkeit des Chinaldins wiederum durch das Hinzutreten der CH_2OH-Gruppe verstärkt, ohne daß aber diejenige des Chinolins wieder erreicht wird. Dabei spielt die Hauptrolle jedenfalls die hinzugekommene Hydroxylgruppe und nicht die Verlängerung der Seitenkette durch ein neues Kohlenstoffatom.

Ganz auffallend verstärkt wird aber die Wirksamkeit des Chinaldylalkins, wenn an Stelle der OH-Gruppe die NH_2-Gruppe tritt (0,1proz. Chinolyläthylamin tötet Paramäcien in 25 Minuten, während Chinaldylalkin mehr als 30 Stunden dazu braucht). Hierin einen Widerspruch mit den Resultaten Grethes zu finden, der, wie oben erwähnt, durch Einführen der NH_2-Gruppe im Phenylchinaldin eine Wirkungsabschwächung er-



zielte, wäre natürlich verfehlt; in jenem Falle handelt es sich um eine Substitution unmittelbar am Ring, in unserem Falle um eine Substitution in der aliphatischen Seitenkette.

Die schlechte Wirksamkeit des Piperidyläthylamins war nach den Resultaten Grethes über das Pyridin nicht auffallend, da ja die Hydrierung nach seinen Untersuchungen die Wirkung noch abschwächt, so daß die möglicherweise durch die NH_2-Gruppe verstärkte Wirkung doch nur gering ist. Die stärkere Wirksamkeit des Naphthyläthylamins gegenüber dem Chinolyläthylamin beruht wohl mehr auf der Anwesenheit des Phenolhydroxyls als auf dem Fehlen des Kernstickstoffes.

Während, wie schon oben erwähnt, die Resultate über die Wirksamkeit des Chinins mit den von Binz und Grethe gefundenen Zahlen gut übereinstimmen, zeigte sich ein auffallender Unterschied beim Vergleich unserer Resultate über Chinolin und Chinaldin mit denen der frühereren Untersucher. Beide Körper erwiesen sich in unseren Untersuchungen als erheblich schwächer wirksam. Möglicherweise liegt die Ursache in den Unterschieden der untersuchten Arten — meine Untersuchungen beweisen, daß große Unterschiede in der Giftfestigkeit der einzelnen Infusorienarten bestehen —, möglicherweise aber auch in Verschiedenheiten der Reaktion der verwendeten Lösungen.

An der Reinheit des von Grethe benutzten Chinolins zu zweifeln liegt kein Grund vor. Er hat es in Form des reinen weinsauren Salzes untersucht. Aber auch Tappeiner empfand den Umstand als störend, daß die Lösungen der Chinolinsalze sauer reagierten, besonders da gerade Salzsäure eine starke abtötende Wirkung auf Protozoen entfaltet. Da aber bei dem Versuch, die Lösungen zu neutralisieren, die Chinolinbasen ausfielen, ließ sich diese etwaige Fehlerquelle nicht vermeiden. In unseren Versuchen wurden die untersuchten Körper, wie schon eingangs erwähnt, auf einen möglichst geringen und möglichst gleichen Aciditätsgrad eingestellt, der vielleicht geringer war als bei den Voruntersuchern.

Die praktisch wichtigste Frage, die sich aus den vorstehenden Untersuchungen ergibt, ob einer der untersuchten Körper, etwa Naphthyläthylamin oder Chinolyläthylamin, eine therapeutisch verwertbare Wirkung auf pathogene Protozoen ausüben könnte, muß natürlich mit vorsichtiger Zurückhaltung behandelt werden. Immerhin seien die Erwägungen erörtert, unter denen an sie herangetreten werden darf.

Daß die abtötende Kraft der Stoffe beim Versuch in vitro keinen sicheren Anhaltspunkt für die Beeinflussung der im Organismus lebenden Protozoen ergibt, zeigen die Untersuchungen Mannabergs[1]) über die in vitro hoch wirksamen Phenylchinaldine und Phosphine bei Malaria. Abgesehen davon, daß es sich überhaupt um eine andere Klasse von Protozoen handelt, die vielleicht durch ihre parasitäre Lebensweise ganz andere Schutzeinrichtungen gegenüber toxischen Schädlichkeiten entwickelt hat, sind die Bedingungen einer Wirkung im Organismus doch viel komplizierter. Zunächst muß ein verwertbarer Körper bei

[1]) Über die Wirkung von Chinolinderivaten und Phosphinen bei Malariafiebern. Archiv f. klin. Med. **59**, 185.



gleichzeitig möglichst großer Affinität zu den Parasiten für den Wirtsorganismus möglichst unschädlich sein. Aber auch ohne den Wirt zu schädigen, können in vitro wirksame Körper im Organismus physikalisch-chemisch abgelenkt oder chemisch verändert und damit für den Parasiten unwirksam werden. So kann es vorkommen, daß ein in vitro hochwirksamer Körper therapeutisch wertlos ist, und andererseits besteht die Möglichkeit, daß ein schwächer wirkender Stoff im Organismus ungeahnte Wirkungen entfaltet. Sicherlich sind die Bedingungen einer therapeutischen Wirkung, welche Ehrlich durch den Quotienten $\frac{\text{Parasitotropie}}{\text{Organotropie}}$ kennzeichnete, noch über die hier angedeuteten Verhältnisse hinaus kompliziert, und nur die klinische Prüfung kann unsere Frage für den Einzelfall beantworten.

VIII. Ergebnisse.

An der Spitze der Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen steht die auffallende qualitative und quantitative Änderung in der Wirkungsweise der Chinolinderivate durch Eintritt der Aminogruppe im Chinolyläthylamin, die letzteres mit den proteinogenen Aminen zu vergleichen gestattet.

Chinolin, Chinaldin und Chinaldylalkin sind in ihren pharmakologischen Wirkungen nur wenig unterschieden.

Der Blutdruck wird von allen nicht wesentlich beeinflußt, die Pulsamplitude nur vom Chinaldylalkin verstärkt. Ebenso haben sie auch keine Wirkung auf die Gefäßweite.

Organe mit glatter Muskulatur werden von ihnen in schwacher Konzentration vielleicht kaum merklich erregt, durch die stärkeren Dosen dagegen in lähmendem Sinne beeinflußt.

Die Hefegärung wird von Chinolin stärker, von Chinaldin und Chinaldylalkin schwächer als vom Chinin gehemmt.

Ihre abtötende Wirkung auf Paramäcien ist wesentlich geringer als die des Chinins und beträgt für:

Chinolin $^1/_{10}$,
Chinaldin weniger als $^1/_{20}$,
Chinaldylalkin $^1/_{20}$

der Chininwirkung.

Chinolyläthylamin dagegen fällt in jeder Beziehung aus dem Rahmen der übrigen Chinolinkörper heraus.

Es wirkt deutlich blutdrucksteigernd (bis um 46%) und vergrößert die Pulsamplitude sehr stark (bis um 300%), wobei seine Wirkungsstärke mindestens $^1/_{40}$ derjenigen des Adrenalins beträgt.

Ferner wirkt es ausgesprochen gefäßverengernd, und zwar etwa 25 mal schwächer als Adrenalin.

Organe mit glatter Muskulatur werden von ihm elektiv beeinflußt:

Am Darm entfaltet es eine starke hemmende Wirkung auf Tonus und Kontraktionen, die ungefähr zehnmal stärker ist, als



diejenige der übrigen Chinolinderivate und mindestens $^1/_{30}$ der Adrenalinwirkung beträgt. Dabei tritt die lähmende Wirkung langsamer ein als bei Adrenalin, hält aber wesentlich länger an.

Die glatte Muskulatur des Uterus wird von Chinolyläthylamin in schwacher Konzentration in stark erregendem Sinne, in unphysiologisch hohen Dosen aber in lähmendem Sinne beeinflußt.

Am Darm ist die Wirkung des Chinolyläthylamins also analog derjenigen des Adrenalins, am Uterus aber entgegengesetzt.

Seine hemmende Wirkung auf die Hefegärung ist ungefähr gleich derjenigen des Chinins, schwächer als die Wirkung des Chinolins, aber stärker als diejenige des Chinaldins und Chinaldylalkins.

Die abtötende Wirkung auf Paramäcien ist dreimal schwächer als die Chininwirkung, aber 3—6 mal stärker als diejenige der übrigen Chinolinderivate.

Die beiden anderen nicht proteinogenen Amine entfalten nur an einzelnen Objekten elektive Wirkungen: Naphthyläthylamin wirkt nur schwach, Piperidyläthylamin dagegen kräftig gefäßverengernd.

Organe mit glatter Muskulatur werden von beiden nur in starken Dosen und nur in lähmendem Sinne beeinflußt.

Ihre Wirkung auf die Hefegärung ist schwächer als diejenige des Chinolyläthylamins. Auf Protozoen übt Piperidyläthylamin eine nur unwesentliche, Naphthyläthylamin dagegen eine kräftige abtötende Wirkung aus, die die Hälfte der Chininwirkung beträgt.

Von Chinin konnten die früheren Untersuchungen bezüglich seiner Wirkung auf Protozoen und Hefegärung bestätigt werden. Der Blutdruck wird nicht wesentlich verändert, die Gefäßweite ebensowenig; dagegen wird das Pulsvolumen stark vergrößert. Die glatte Muskulatur des Darmes wird von Chinin in allen geprüften Konzentrationen in lähmendem Sinne beeinflußt, diejenige des Uterus durch kleine Dosen erregt, durch große Dosen gelähmt.

Während also nach Kaufmann Chinolinderivate mit einer Aminogruppe in einer aliphatischen Seitenkette nach dem Typus des Neochins chininähnliche Wirkungen entfalten sollen, ist über die Beziehungen des Chinolyläthylamins zum Chinin festzustellen, daß es allerdings auf Protozoen und Hefegärung sehr ähnlich wirkt, die glatte Muskulatur des Darmes und des Uterus qualitativ gleichsinnig, quantitativ jedoch wesentlich stärker beeinflußt, auf Blutdruck und Gefäße aber eine dem Chinin nicht zukommende elektive Wirkung entfaltet.

Es ähnelt in seiner Gesamtwirkung viel mehr den Körpern

vom Typus der proteinogenen Amine, namentlich dem Adrenalin, zu dem es in seiner Wirkungsstärke in einem fast konstanten Verhältnis (ca. 1 : 30) steht, von dem es sich aber qualitativ doch in wichtigen Punkten, so z. B. durch seine entgegengesetzte Uteruswirkung unterscheidet.

Im Chinolyläthylamin bedingt also die Einführung der Aminogruppe innerhalb einer auf Derivate des Äthylchinolins hinauslaufenden Reihe eine ganz grundsätzliche Veränderung der Wirkung: im Gegensatz zu der Wirkung der nahen Verwandten aus der Chinolinreihe, denen die Aminogruppe in der Seitenkette fehlt, und welchen an den verschiedenartigsten Testobjekten nur schwache und unspezifische Wirkungen zukommen, entfaltet der durch Hinzutritt der Aminogruppe entstandene Körper, Chinolyläthylamin, starke und elektive Wirkungen.

Dieses erste pharmakologisch geprüfte nicht proteinogene Seitenkettenamin wird also durch seine Wirkung in nahe Beziehung zu den bekannten und pharmakologisch wichtigen proteinogenen Aminen gestellt.

Auch andere zum Vergleich herangezogene nichtproteinogene Amine erweisen sich als Körper von bemerkenswerten pharmakologischen Eigenschaften. Je nach dem Ringsystem, an welchem die Äthylaminoseitenkette steht, wechselt die Wirkungsfähigkeit sehr stark. Das Chinolyläthylamin schließt sich in seinen elektiven Angriffspunkten sehr nahe an die proteinogenen Amine an, ohne indessen in seiner Wirkungsqualität mit einem derselben zur Deckung zu kommen. Dem Piperidyläthylamin fehlt die starke Wirkung auf die glatte Muskulatur der Eingeweide, dagegen besitzt es dem Chinolyläthylamin etwa gleichkommende gefäßverengernde Wirkung. Das Naphthyläthylamin ist ein an allen diesen Testobjekten sehr wenig wirksamer Körper, der dagegen seine Gruppengenossen in der Protozoenwirkung übertrifft.

Zusammenfassung.

1. In Gestalt des Chinolyläthylamins wird zum erstenmal ein nichtproteinogenes C-Seitenkettenamin pharmakologisch untersucht.

2. Es fällt mit starken und spezifischen Wirkungen vollständig aus dem Rahmen seiner nächsten Verwandten aus der Chinolinreihe einschließlich des Chinins heraus.

3. Es entfaltet in physiologischen Dosen am lebenden Tier deutlich blutdrucksteigernde, und am isolierten Gefäßpräparat ausgeprägte gefäßverengernde Wirkung, erregende Wirkung am isolierten Uterus und lähmende Wirkung am überlebenden Darm.

Die Darmwirkung übertrifft die des Adrenalins durch ihre Nachhaltigkeit.



4. Dieses nichtproteinogene Amin wird mit einigen anderen verglichen, die sich vor allem durch die Konstitution ihres Ringes vom Chinolyläthylamin unterscheiden.

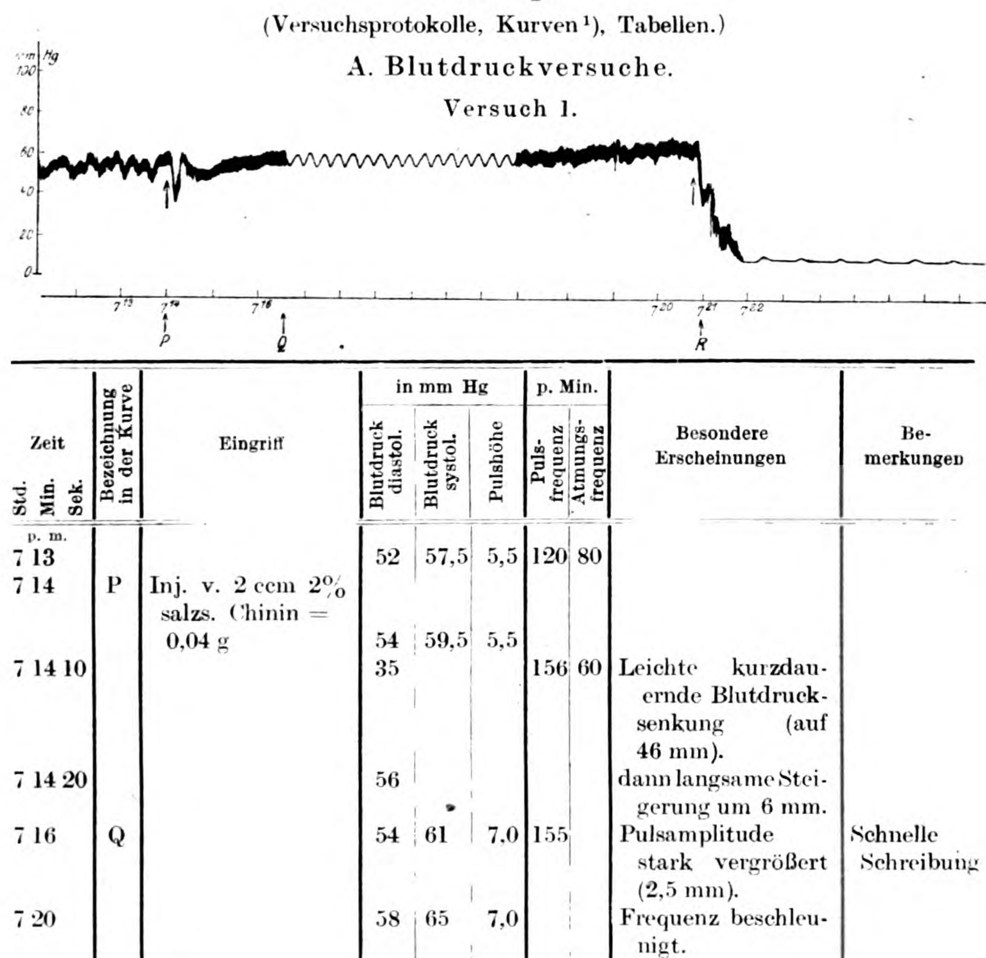
5. Auch von diesen seinen Homologen unterscheidet sich Chinolyläthylamin durch Stärke und Elektivität der Wirkung. Piperidyläthylamin ist nur durch kräftige gefäßverengernde, Naphthyläthylamin nur durch eine kräftige Protozoenwirkung hervortretend.

Anhang.

(Versuchsprotokolle, Kurven[1]), Tabellen.)

A. Blutdruckversuche.

Versuch 1.



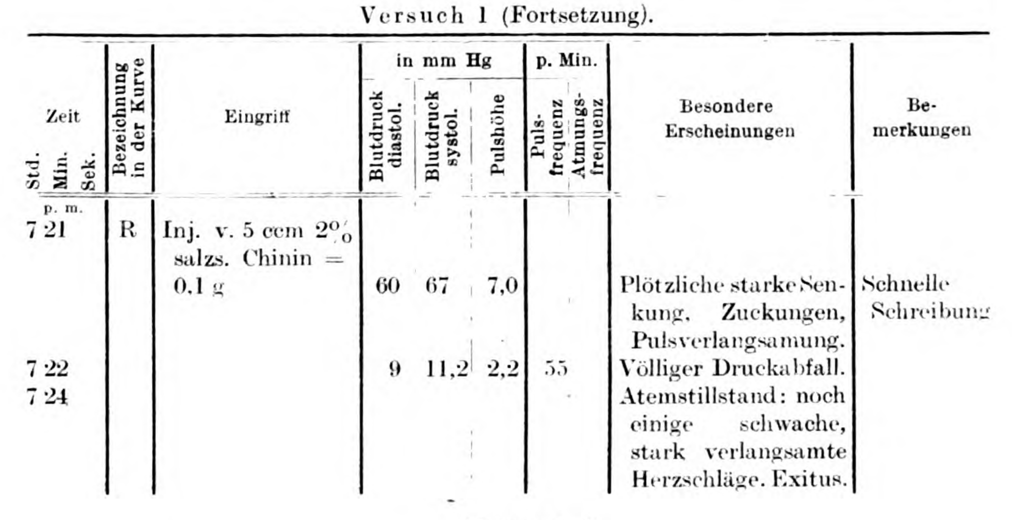
Zeit (Std. Min. Sek.)	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg: Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Pulshöhe	p. Min.: Pulsfrequenz	Atmungsfrequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
p. m. 7 13			52	57,5	5,5	120	80		
7 14	P	Inj. v. 2 ccm 2% salzs. Chinin = 0,04 g	54	59,5	5,5				
7 14 10			35			156	60	Leichte kurzdauernde Blutdrucksenkung (auf 46 mm).	
7 14 20			56					dann langsame Steigerung um 6 mm.	
7 16	Q		54	61	7,0	155		Pulsamplitude stark vergrößert (2,5 mm).	Schnelle Schreibung
7 20			58	65	7,0			Frequenz beschleunigt.	

[1]) Bei der Wiedergabe der Ruß-Kurven mußte aus äußeren Gründen von der unmittelbaren Reproduktion Abstand genommen werden. Hier wie meist in den Mitteilungen dieses Heftes sind die Abbildungen nach Pauskurven angefertigt. Die Zeitschreibung zeichnet im allgemeinen Minuten, nur an den besonders vermerkten Stellen schnellerer Schreibung Sekunden.

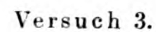
Versuch 1 (Fortsetzung).

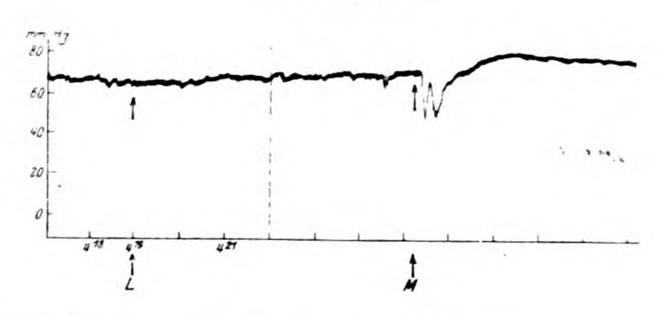
Zeit Std. Min. Sek.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Pulshöhe	p. Min. Puls-frequenz	Atmungs-frequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
p. m. 7 21	R	Inj. v. 5 ccm 2% salzs. Chinin = 0,1 g	60	67	7,0			Plötzliche starke Senkung. Zuckungen, Pulsverlangsamung.	Schnelle Schreibung
7 22			9	11,2	2,2	55		Völliger Druckabfall.	
7 24								Atemstillstand: noch einige schwache, stark verlangsamte Herzschläge. Exitus.	

Versuch 2.



Zeit Std. Min. Sek.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Pulshöhe	p. Min. Puls-frequenz	Atmungs-frequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
p. m. 4 49			72	74	2	165	196		
4 50	P	Inj. v. 2,0 ccm 2% salzs. Chinolin = 0,04 g	74	76	2				
4 52			73	75	2		200	Keinerlei Wirkung.	
4 59			71	73,2	2,2		172		
5	R	Inj. v. 0,25ccm Adrenalin 1:1000 = 0,00025 g	73	75,2	2,2			Sofortiger steiler Anstieg auf 117 mm.	
5 1	S		103	109	6	100	132	Puls stark verlangsamt, Amplitude stark vergrößert.	Schnelle Schreibung

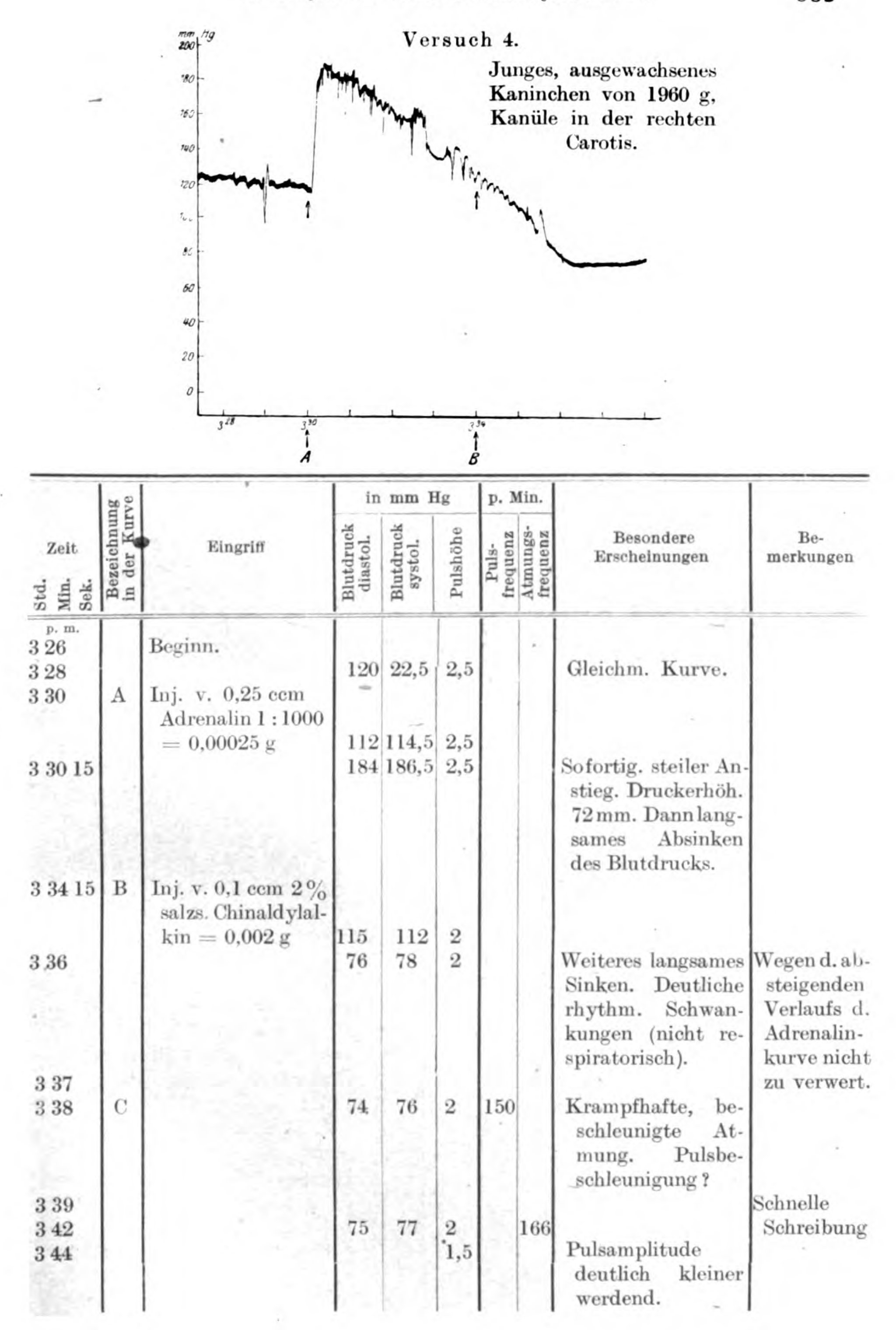




Zeit Std.	Zeit Min.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Pulshöhe	p. Min. Puls-frequenz	Atmungs-frequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
4	18			62	64	2		144		
4	19	L	Inj. v. 1 ccm salzs. Chinaldin 2% = 0,02 g	61	63	2				
4	21			66	68	2		150	Keinerlei deutliche Wirkung. Erst nach einiger Zeit Steigerung um 5 mm.	
4	27			67	69	2		150		
4	28	M	Inj. v. 2 ccm salzs. Chinaldin 2% = 0,04 g	69	71	2			Noch während der Injektion eine deutliche Senkung. Krampfzuckung. Dann Wiederanstieg ohne Zuckung. Weiter langsamer Anstieg (10 mm).	
4	30			79	80,8	1,8		192		

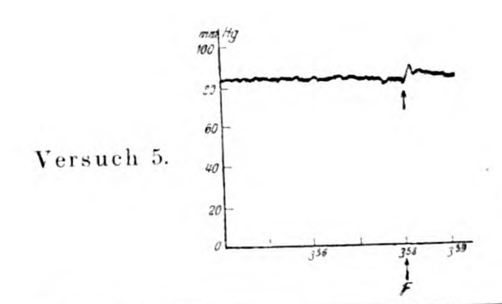
Versuch 4.

Junges, ausgewachsenes Kaninchen von 1960 g, Kanüle in der rechten Carotis.



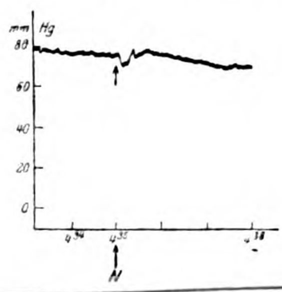
Zeit (Std. Min. Sek.)	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg: Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Pulshöhe	p. Min.: Puls-frequenz	Atmungs-frequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
p. m. 3 26		Beginn.							
3 28			120	22,5	2,5			Gleichm. Kurve.	
3 30	A	Inj. v. 0,25 ccm Adrenalin 1 : 1000 = 0,00025 g	112	114,5	2,5				
3 30 15			184	186,5	2,5			Sofortig. steiler Anstieg. Druckerhöh. 72 mm. Dann langsames Absinken des Blutdrucks.	
3 34 15	B	Inj. v. 0,1 ccm 2% salzs. Chinaldylalkin = 0,002 g	115	112	2				
3 36			76	78	2			Weiteres langsames Sinken. Deutliche rhythm. Schwankungen (nicht respiratorisch).	Wegen d. absteigenden Verlaufs d. Adrenalinkurve nicht zu verwert.
3 37									
3 38	C		74	76	2	150		Krampfhafte, beschleunigte Atmung. Pulsbeschleunigung?	
3 39									Schnelle Schreibung
3 42			75	77	2		166		
3 44					1,5			Pulsamplitude deutlich kleiner werdend.	

Versuch 5.



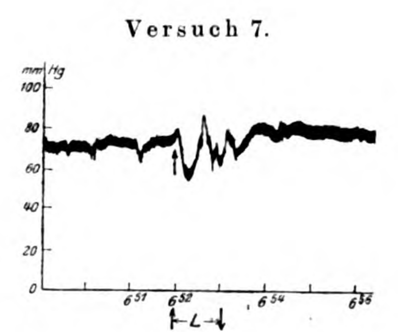
Zeit Std. Min. Sek.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Pulshöhe	p. Min. Puls-frequenz	Atmungs-frequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
3 53			71	72,5	1,5	170	180		
3 56			70	71,8	1,8				
3 58	F	Inj. v. 0,2 ccm salzs. Chinaldylalkin 2% = 0,004 g	70	71,8	1,8				
3 58 15			78	79,5	1,5		186	Leichte, 1 Min. dauernde Blutdrucksteigerung von 8 mm.	
3 59	G		71	72,5	1,5	180		Danach Pulsamplitude verkleinert, Frequenz vermehrt.	Schnelle Schreibung

Versuch 6.

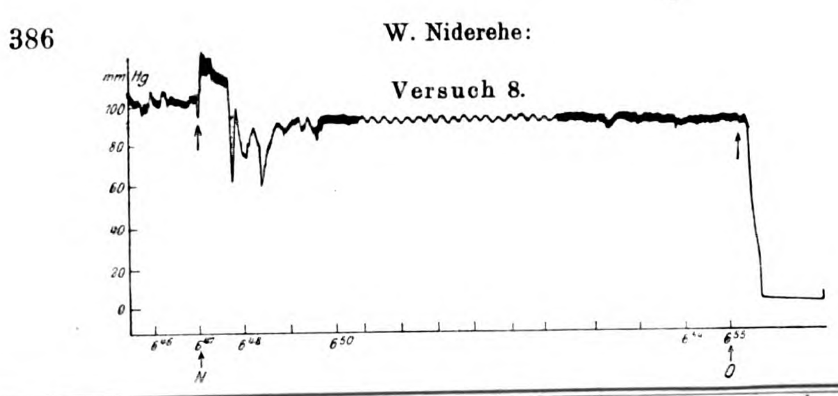


Zeit Std. Min. Sek.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Pulshöhe	p. Min. Puls-frequenz	Atmungs-frequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
p. m. 4 34			74	76	2		192		
4 35	N	Inj. v. 2 ccm 2% salzs. Chinaldylalkin = 0,04 g	74	76	2			Leichte Blutdrucksenkung auf 68 mm, dann Wiederanstieg auf 76 mm.	Gleich nach Injektion Korrektion der Kanüle
4 35 45			76	78,2	2,2		200		
4 38	O		68	70	2	165	196		Schnelle Schreibung

Versuch 7.



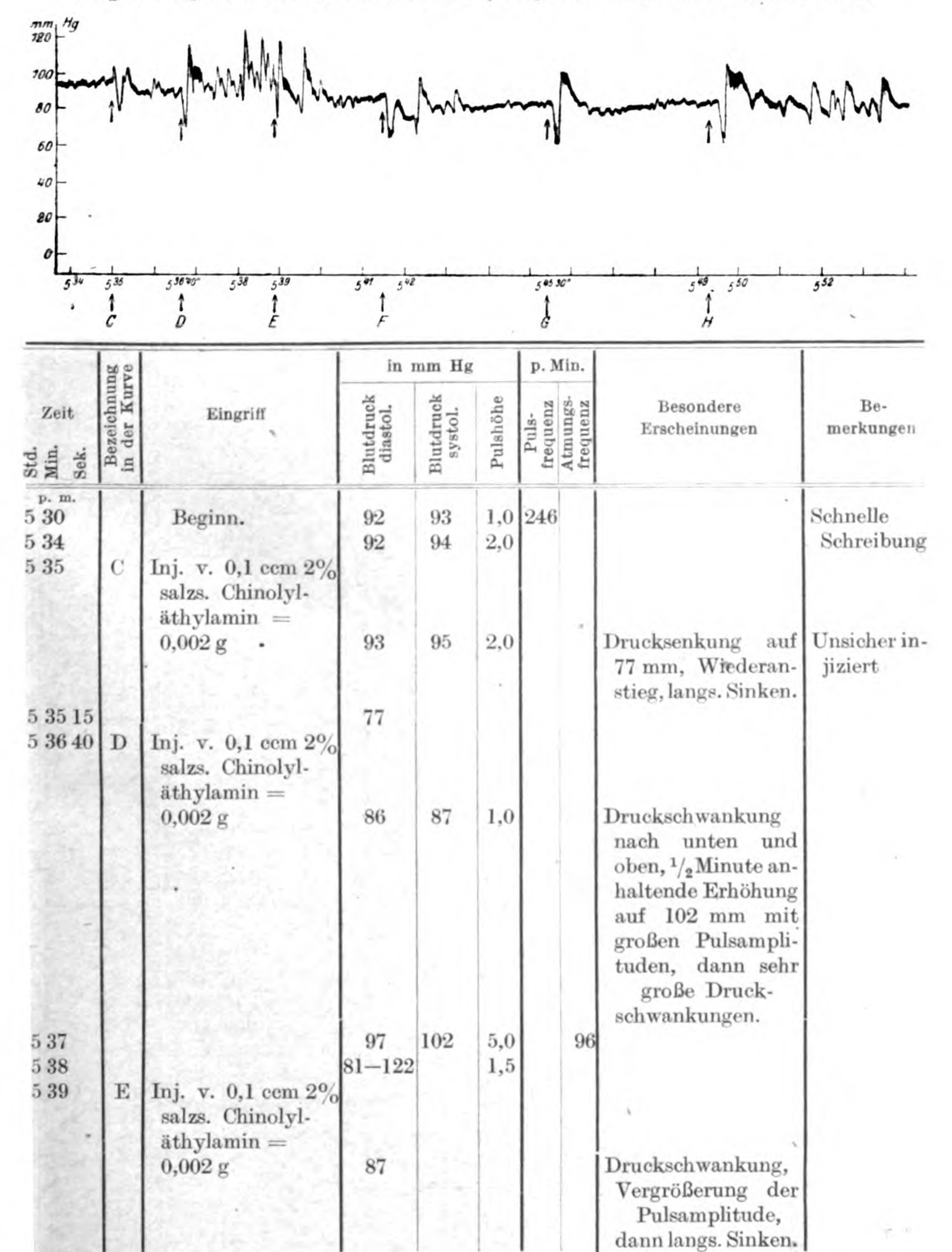
Zeit Std. Min. Sek.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	Blutdruck diastolisch (in mm Hg)	Blutdruck systol. (in mm Hg)	Pulshöhe (in mm Hg)	Puls-frequenz (p. Min.)	Atmungs-frequenz (p. Min.)	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
6 51			58	63,5	5,5	153	82		
6 52	L	Inj. v. 10 cmm 2% salzs. Chinaldylalkin = 0,2 g	62	67	5,0				
6 52 20			44			164	104	Mäßige Drucksenkung, dann starke Schwankungen, leichte Druckerhöhung (4 mm).	Schnelle Schreibung
6 52 40			72						
6 54			66	72	6,2			Keine bleibende Druckänderung.	
6 56	M		62	67,8	5,8	160		Puls etwas beschleunigt, Amplitude vergrößert.	



Zeit Std. Min. Sek.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	Blutdruck diastol. (in mm Hg)	Blutdruck systol. (in mm Hg)	Pulshöhe (in mm Hg)	Puls-frequenz (p. Min.)	Atmungs-frequenz (p. Min.)	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
p. m. 6 37	L		90				40	Unruhe.	
6 39 30	M		90	92	2,0	245	40	Deutliche, respiratorische Blutdruckschwankungen von 5 mm Amplitude.	Schnelle Schreibung
6 46			97	99	2,0				
6 47	N	Inj. v. 3,0 ccm 20% salzs. Chinaldylalkin = 0,6 g	97	99	2,0				
6 47 30			110	114	4,0		60	Tier unruhig.	
6 48 30			56					Der Blutdruck steigt bis auf 122 mm, hält sich 3/4 Minuten auf ca. 114 mm, fällt dann steil ab unter großen Schwankungen bis auf 56 mm, um darauf wieder anzusteigen.	
6 50			90	93,8	3,8	160		Puls verlangsamt, Amplitude vergrößert.	Schnelle Schreibung
6 54			87	90,8	3,8				
6 55	O	Inj. v. 7,0 ccm 20% salzs. Chinaldylalkin = 1,4 g	88	91,8	3,8			Plötzlicher, steiler Abfall des Blutdrucks. Atemstillstand, Exitus. Keine Krämpfe.	
6 55 30			2					Sektionsbefund: Herzflimmern. Lunge o. B. Leber, Niere, Nebenniere o. B. Dünndarm schlaff.	

Versuch 9.

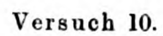
Junges, ausgewachsenes Kaninchen von 1900 g; Kanüle in der rechten Carotis.



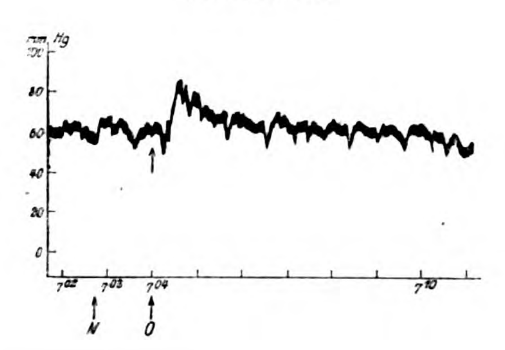
Zeit Std. Min. Sek.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Pulshöhe	p. Min. Puls-frequenz	Atmungs-frequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
p. m. 5 30		Beginn.	92	93	1,0	246			Schnelle Schreibung
5 34			92	94	2,0				
5 35	C	Inj. v. 0,1 ccm 2% salzs. Chinolyläthylamin = 0,002 g	93	95	2,0			Drucksenkung auf 77 mm, Wiederanstieg, langs. Sinken.	Unsicher injiziert
5 35 15			77						
5 36 40	D	Inj. v. 0,1 ccm 2% salzs. Chinolyläthylamin = 0,002 g	86	87	1,0			Druckschwankung nach unten und oben, 1/2 Minute anhaltende Erhöhung auf 102 mm mit großen Pulsamplituden, dann sehr große Druckschwankungen.	
5 37			97	102	5,0		96		
5 38			81–122		1,5				
5 39	E	Inj. v. 0,1 ccm 2% salzs. Chinolyläthylamin = 0,002 g	87					Druckschwankung, Vergrößerung der Pulsamplitude, dann langs. Sinken.	

Versuch 9 (Fortsetzung).

Zeit Std. Min. Sek.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Pulshöhe	p. Min. Puls-frequenz	Atmungs-frequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
p. m. 5 41			82	83,5	1,5				
5 41 30	F	Inj. v. 0,4 ccm 2% salzs. Chinolyläthylamin = 0,008 g	84	85,5	1,5			Drucksenkung mit Vergrößerung der Pulsamplitude, starke Schwankungen.	
5 42			70	72,5	2,5		108		
5 45 30	G	Inj. v. 0,2 ccm 2% salzs. Chinolyläthylamin = 0,004 g	79	80,5	1,5			Senkung (57), Hebung (97), hohe Pulswellen, dann langsamer Abfall des Druckes	
5 46			93	97	4,0				
5 49 20	H	Inj. v. 1,0 ccm 2% salzs. Chinolyläthylamin = 0,02 g (langsame Injektion)	77	78,5	1,5			Tier völlig ruhig.	
5 50			89	95	6,0		80	Druckschwankung nach unten (57), dann nach oben (101), $^1/_2$ Min. dauernde Erhöhung auf 95 mm mit sehr großen Pulswellen, danach langsames Abfallen und starkes Schwanken des Druckes. — Verlangsamung der Atmung.	
5 52			65—92		2,0				
5 55			77	79	2,0	230	62		Schnelle Schreibung



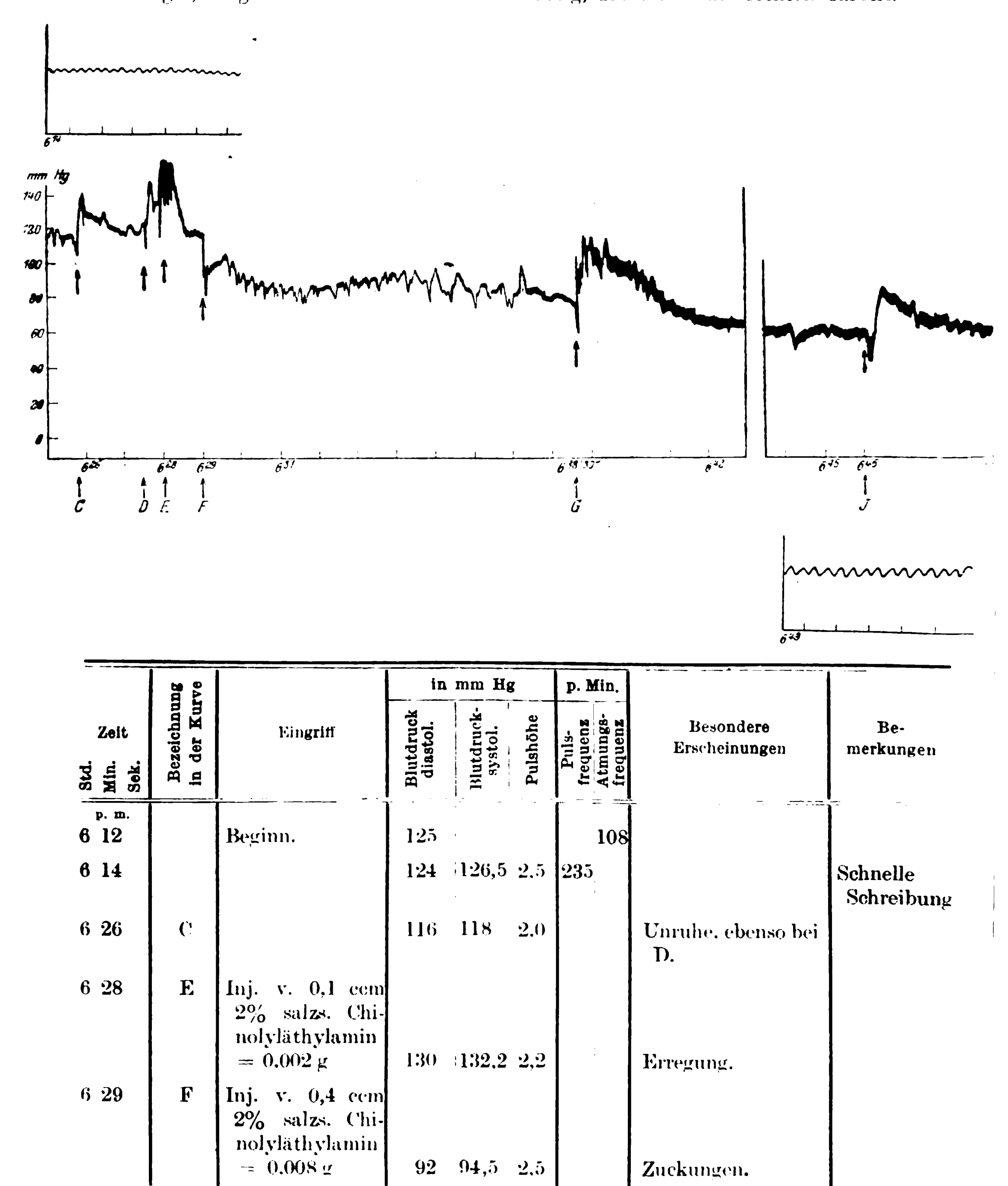
Versuch 10.



Zeit Std. Min. Sek.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Pulshöhe	p. Min. Puls-frequenz	Atmungs-frequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
7 02	N							Erregung.	
7 03			60	65	5,0				
7 04	O	Inj. v. 0,2 ccm 2% salzs. Chinolyl-äthylamin = 0,004 g	56	61	5,0			Zuckungen.	
7 04 30			78			120	80	Steiler Anstieg, langsamer Abfall des Druckes. Puls verlangsamt, Amplitude vergrößert.	
7 10	Z		56	61,5	5,5			Plötzliche, spontane Zuckung.	

Versuch 11.

Junges, ausgewachsenes Kaninchen von 2030 g, Kanüle in der rechten Carotis.



Zeit Std. Min. Sek.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg Blutdruck diastol.	Blutdruck-systol.	Pulshöhe	p. Min. Puls-frequenz	Atmungs-frequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
p. m. 6 12		Beginn.	125				108		
6 14			124	126,5	2,5	235			Schnelle Schreibung
6 26	C		116	118	2,0			Unruhe, ebenso bei D.	
6 28	E	Inj. v. 0,1 ccm 2% salzs. Chinolyläthylamin = 0,002 g	130	132,2	2,2			Erregung.	
6 29	F	Inj. v. 0,4 ccm 2% salzs. Chinolyläthylamin = 0,008 g	92	94,5	2,5			Zuckungen.	

Versuch 11 (Fortsetzung).

Zeit Std. Min. Sek.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Pulshöhe	p. Min. Puls-frequenz	Atmungs-frequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
p. m. 6 29 30			103	105,5	2,5			Zuerst Steigen des Blutdruckes dann wieder langsame Senkung.	
6 31			81	83	2,0				
6 36			74—96		2,0			Große Druckschwankungen.	
6 38 30	G	Inj. v. 0,5 ccm Chinolyläthylamin = 0,01 g	74	76,5	2,5			Zuckung, Schrei	
6 39			108	114	6,0			Sofort Anstieg bis auf 117 mm, dann langsamer Abfall.	
6 42	H		60	65	5,0	153	98	Puls stark verlangsamt, Amplitude vergrößert.	Schnelle Schreibung
6 45			57	62	5,0	153			
6 46	J	Inj. v. 0,5 ccm Chinolyläthylamin = 0,01 g	56	61	5,0			Erst Senkung des Druckes, dann steiler Anstieg mit langsamem Abfall	
6 46 10			44	49	5,0				
6 46 30			82	87	5,0				
6 49	K		59	64,5	5,5	153	82		Schnelle Schreibung

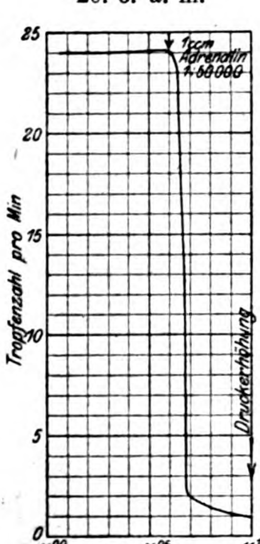
Versuch 12.

Zeit Std. Min. Sek.	Bezeichnung in der Kurve	Eingriff	in mm Hg Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Pulshöhe	p. Min. Puls-frequenz	Atmungs-frequenz	Besondere Erscheinungen	Bemerkungen
p. m. 5 05	T		94	100	6	100	132		Tieferstellen d. Trommel
5 06	U	Inj. v. 1,0 ccm 2% salzs. Chinolyläthylamin = 0,02 g	88	92	4			Einige Zuckung., dann allgem. tonische Krämpfe.	
5 06 30	V		88	91	3				
5 07			44	46	2—4	200		Nasenbluten.	Schnelle Schreibung
5 07 15	W							Starker Druckabfall. Atemstillstand, aber noch Herztätigkeit.	
5 08 30	X							Exitus. 5—10 ccm schaumig-sanguinolente Flüssigkeit aus der Nase ausströmend. Sektionsergebnis: In den Unterlappen beider Lungen große hämorrhagische Infarkte. Leber o. B. Herz o. B., steht in Diastole, ist auch durch Adrenalin nicht mehr erregbar. Trachea leer. Milz o. B. Niere. Rinde sehr blutreich. Nebenniere o. B. Harn nicht blutig.	

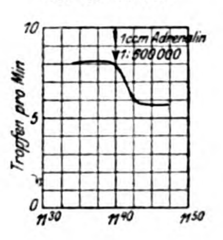
B. Versuche am Gefäßpräparat.

1. Versuchsprotokolle in Kurvenform. (Versuche 13—39.)

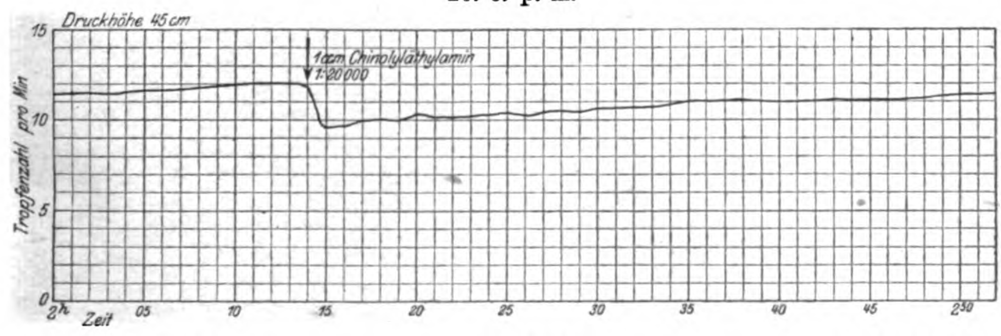
Versuch 13.
20. 6. a. m.

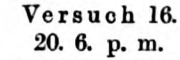


Versuch 14.
20. 6. a. m.

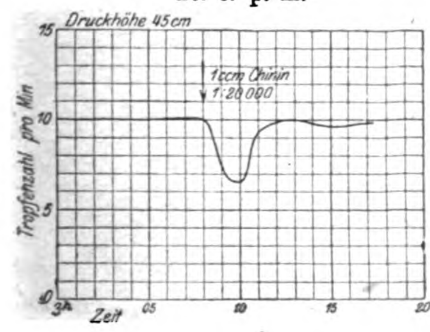


Versuch 15.
20. 6. p. m.

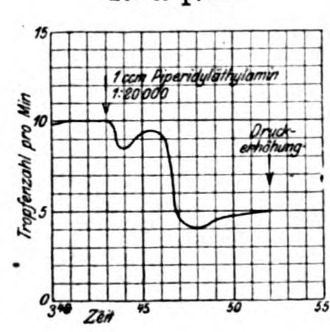




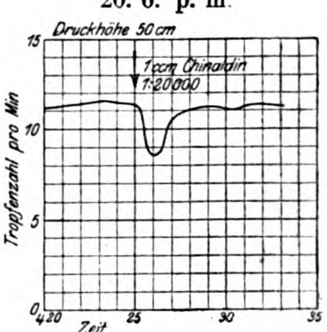
Versuch 16.
20. 6. p. m.



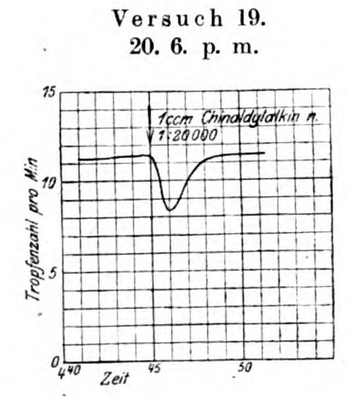
Versuch 17.
20. 6. p. m.



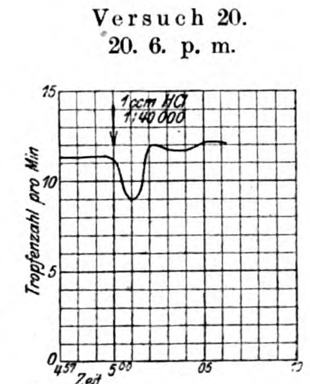
Versuch 18.
20. 6. p. m.



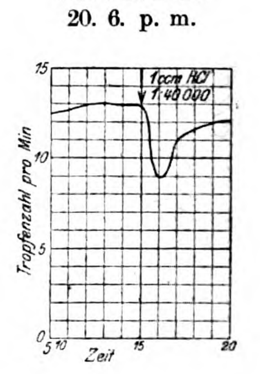
Versuch 19.
20. 6. p. m.



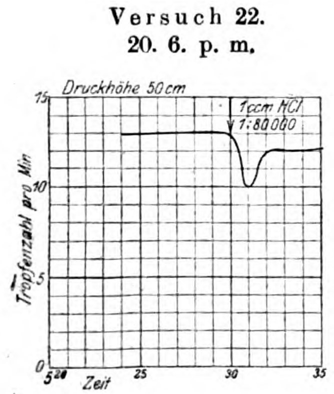
Versuch 20.
20. 6. p. m.



Versuch 21.
20. 6. p. m.

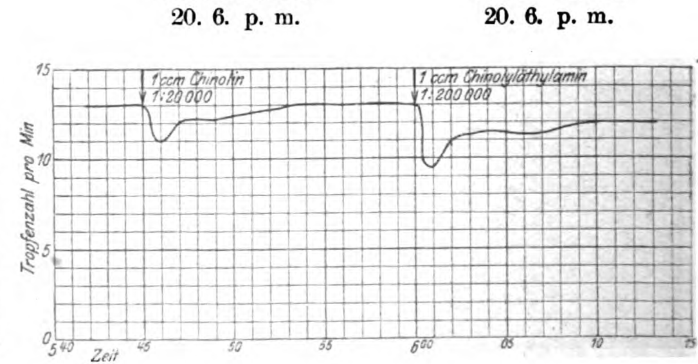


Versuch 22.
20. 6. p. m.

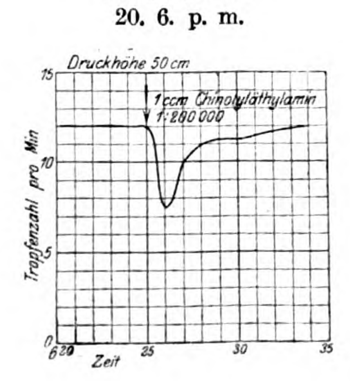


Versuch 23.
20. 6. p. m.

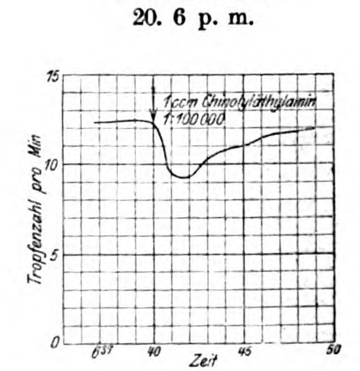
Versuch 24.
20. 6. p. m.



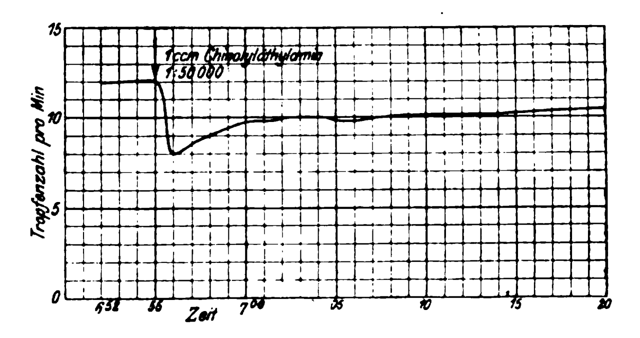
Versuch 25.
20. 6. p. m.



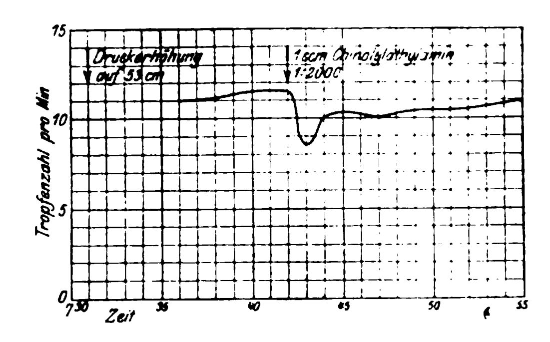
Versuch 26.
20. 6 p. m.



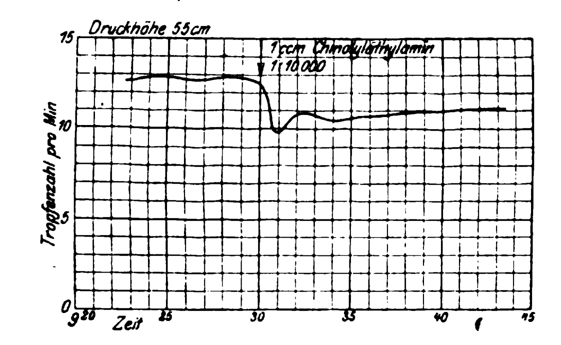
Versuch 27.
20. 6. p. m.

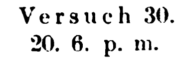


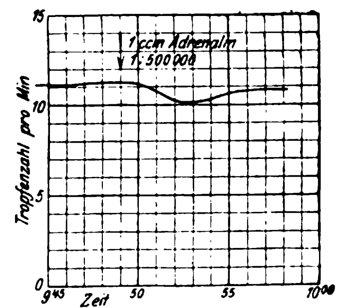
Versuch 28.
20. 6. p. m.



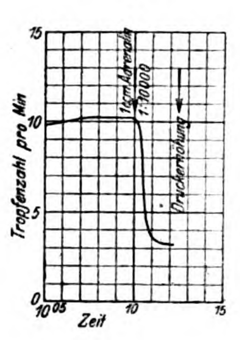
Versuch 29.
20. 6. p. m.



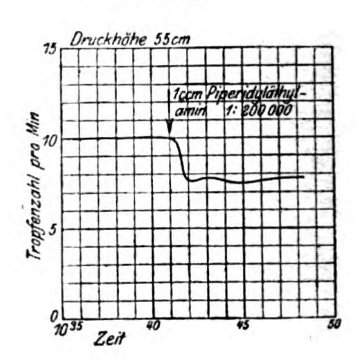

Versuch 30.
20. 6. p. m.



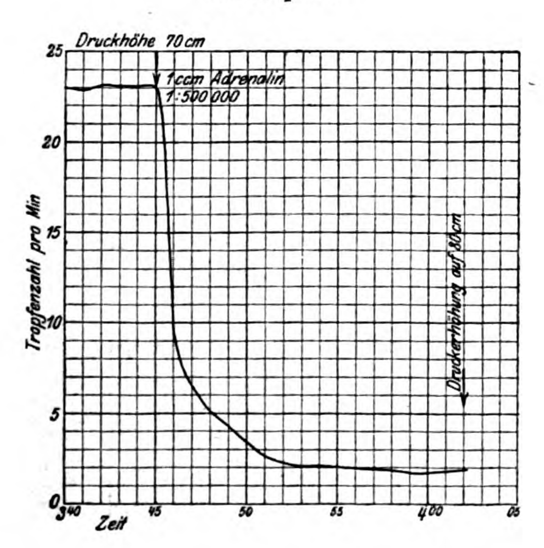
Versuch 31.
20. 6. p. m.



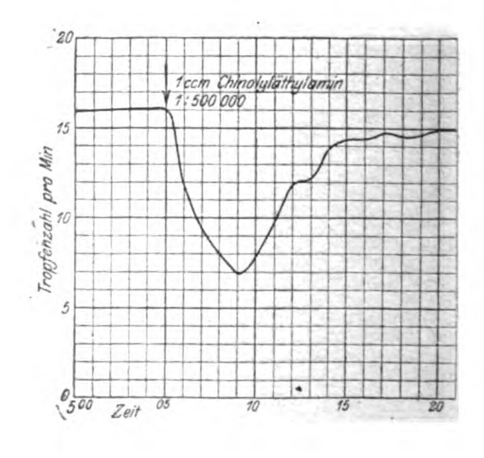
Versuch 32.
20. 6. p. m.



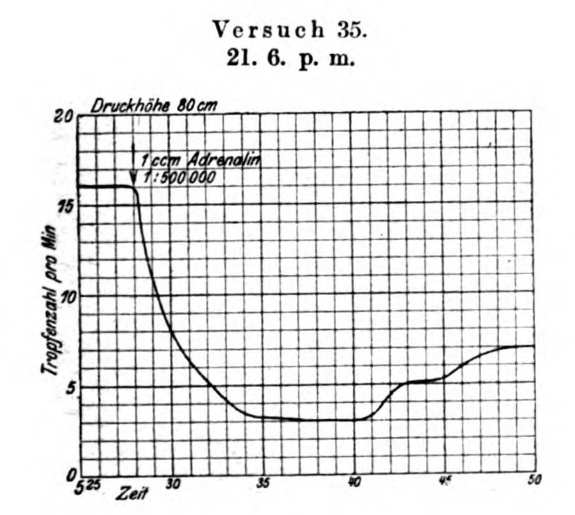
Versuch 33.
21. 6. p. m.



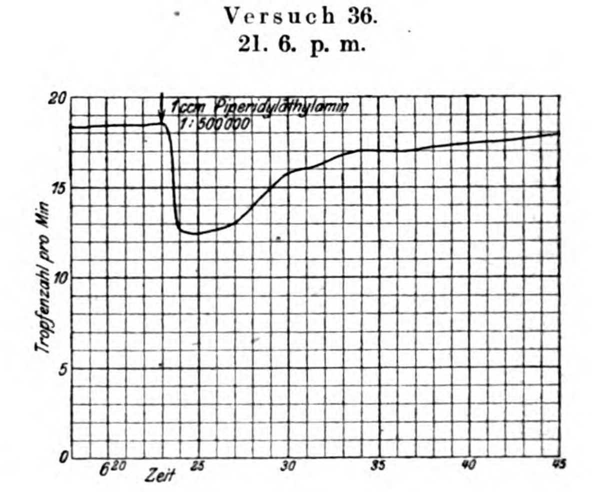
Versuch 34.
21. 6. p. m.



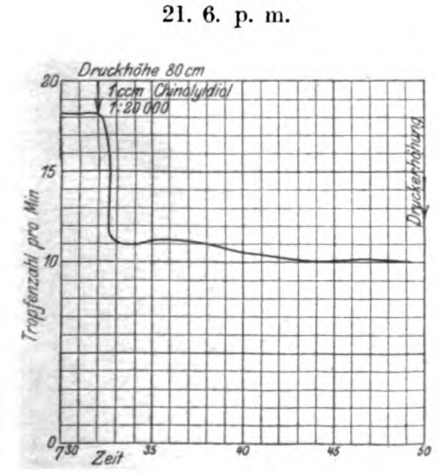
Versuch 35.
21. 6. p. m.



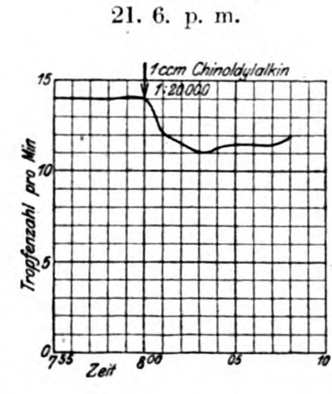
Versuch 36.
21. 6. p. m.



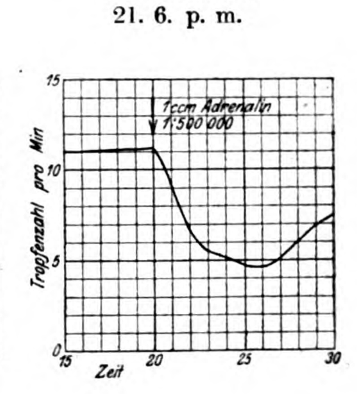
Versuch 37.
21. 6. p. m.



Versuch 38.
21. 6. p. m.



Versuch 39.
21. 6. p. m.

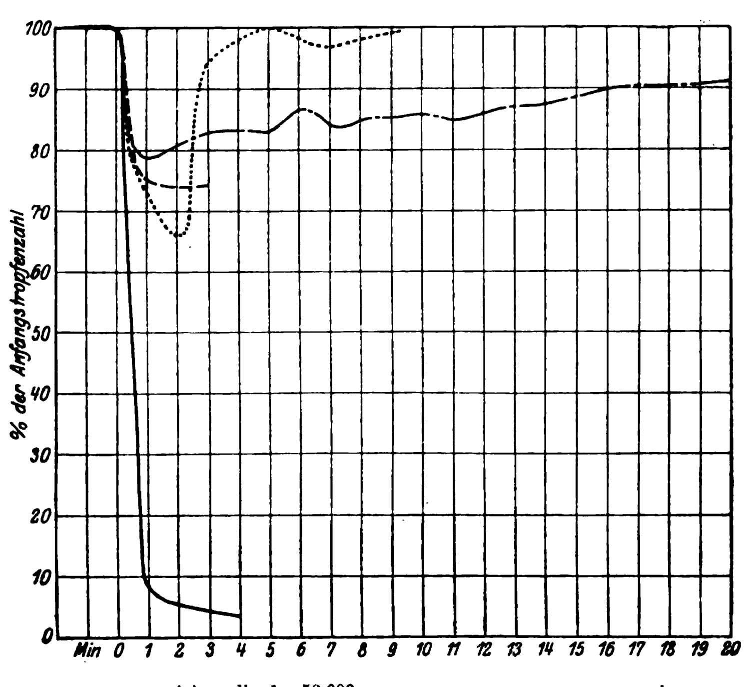


2. Ergebnisse in Prozentkurven in der Reihenfolge der Versuche.

(Kurven A—E.)



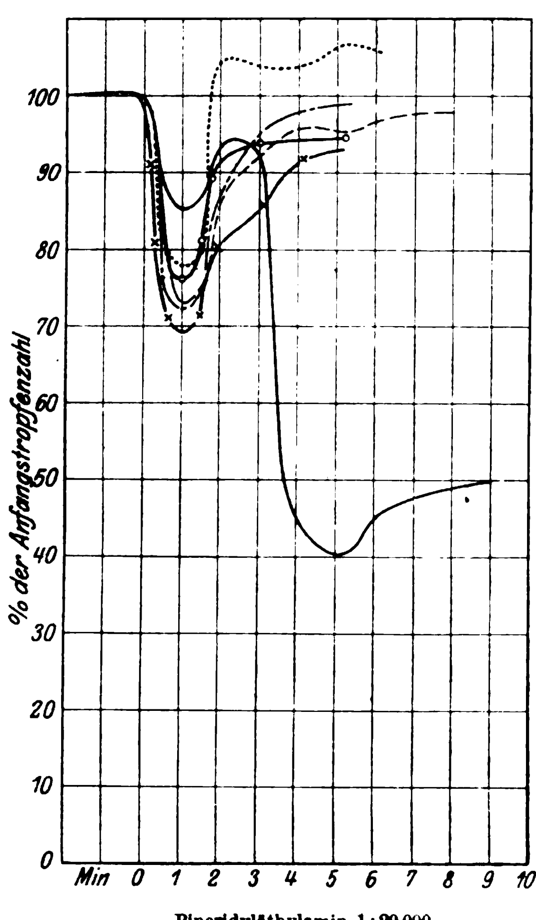
Kurve A.



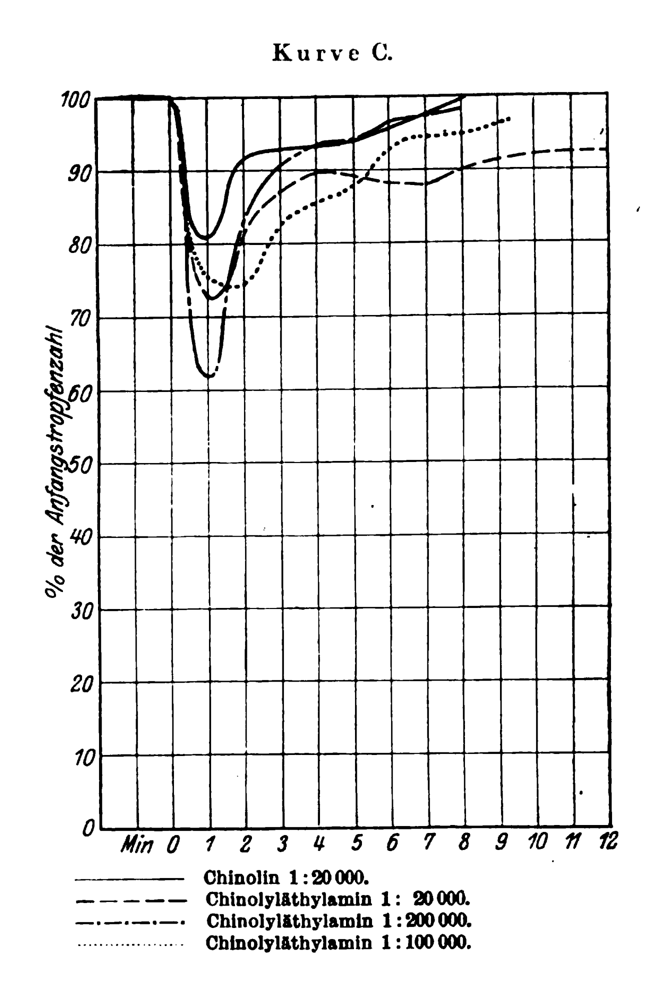
—— Adrenalin 1 : 50 000.
— — — — — Adrenalin 1 : 500 000.
—·—·—·— Chinolyläthylamin 1 : 20 000.
· · · · · · · · Chinin 1 : 20 000.



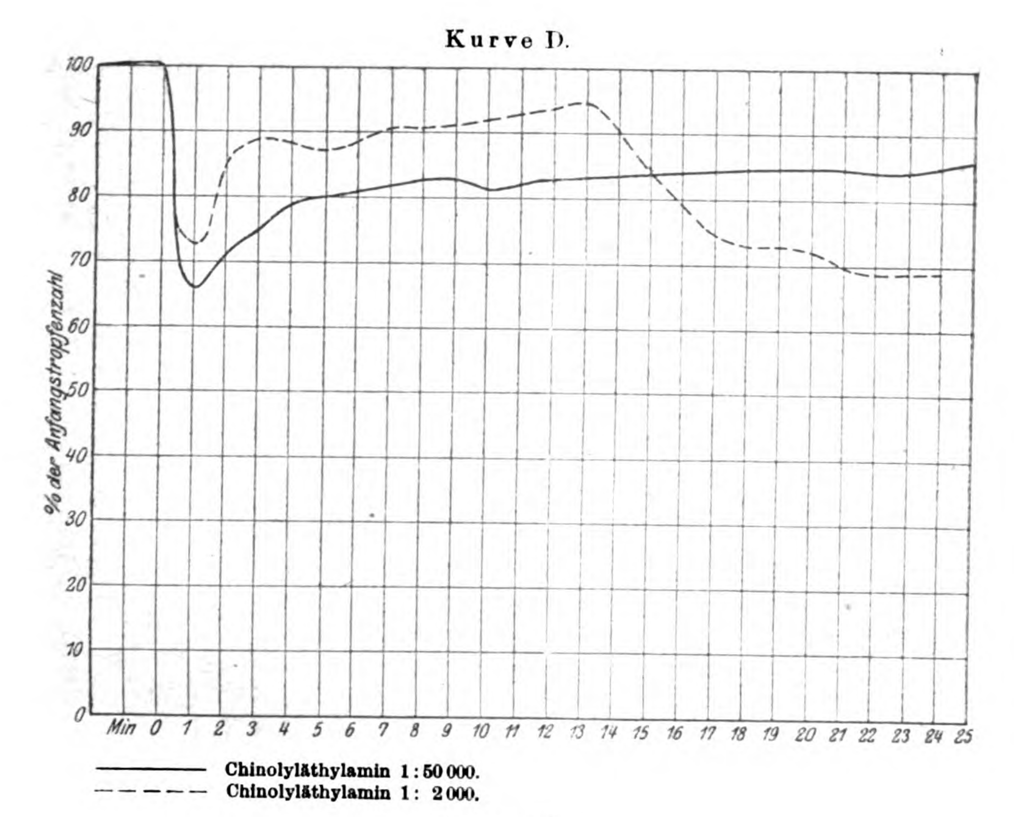
Kurve B.


% der Anfangstropfenzahl
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Min 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Piperidyläthylamin 1 : 20 000.
Chinaldin 1 : 20 000.
Chinaldylalkin 1 : 20 000.
HCl 1 : 40 000.
HCl 1 : 40 000.
HCl 1 : 80 000.

Kurve C.

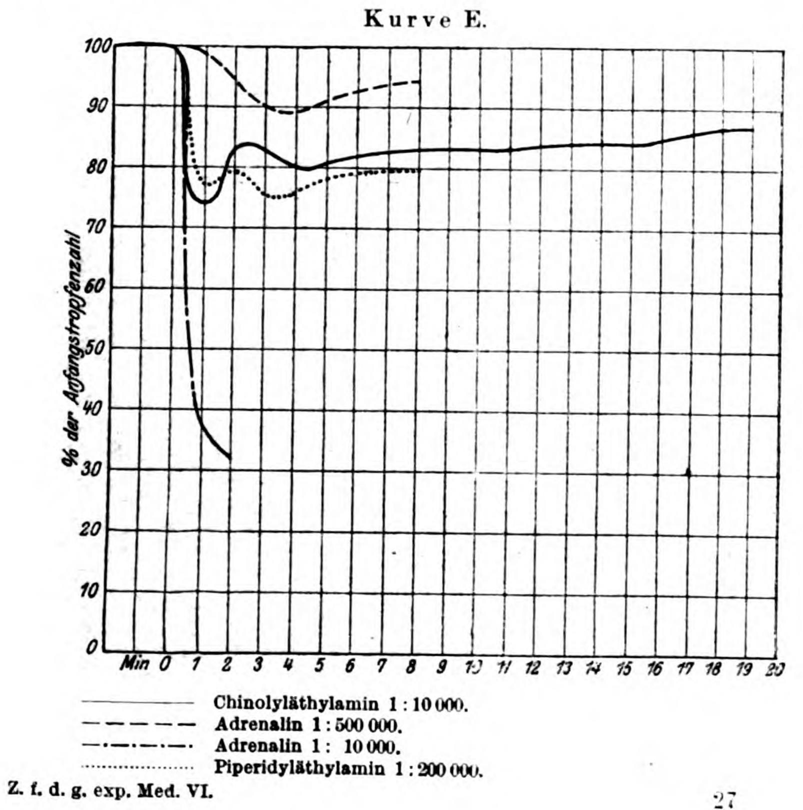

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% der Anfangstropfenzahl
Min 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Chinolin 1 : 20 000.
Chinolyläthylamin 1 : 20 000.
Chinolyläthylamin 1 : 200 000.
Chinolyläthylamin 1 : 100 000.

Kurve D.



———— **Chinolyläthylamin 1 : 50 000.**
– – – – **Chinolyläthylamin 1 : 2 000.**

Kurve E.



———— **Chinolyläthylamin 1 : 10 000.**
– – – – **Adrenalin 1 : 500 000.**
–·–·–· **Adrenalin 1 : 10 000.**
·········· **Piperidyläthylamin 1 : 200 000.**



3. **Vergleichskurven der Ergebnisse** (in Prozentkurven).

I. Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen Adrenalindosen zu verschiedenen „Lebensaltern“ des gleichen Ohrpräparats. . . . . Kurve I.

II. Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen einsäurigen Chinolinkörper mit Chinin und Chinolyläthylamin, sämtlich bei der Dosis 1 ccm = 1 : 20 000 . . . . Kurve II.

III. Vergleich verschiedener Chinolyläthylamindosen miteinander . Kurve III.

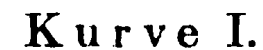
IV. Vergleich von Chinolyläthylamin mit Adrenalin gleicher Dosis Kurve IV.

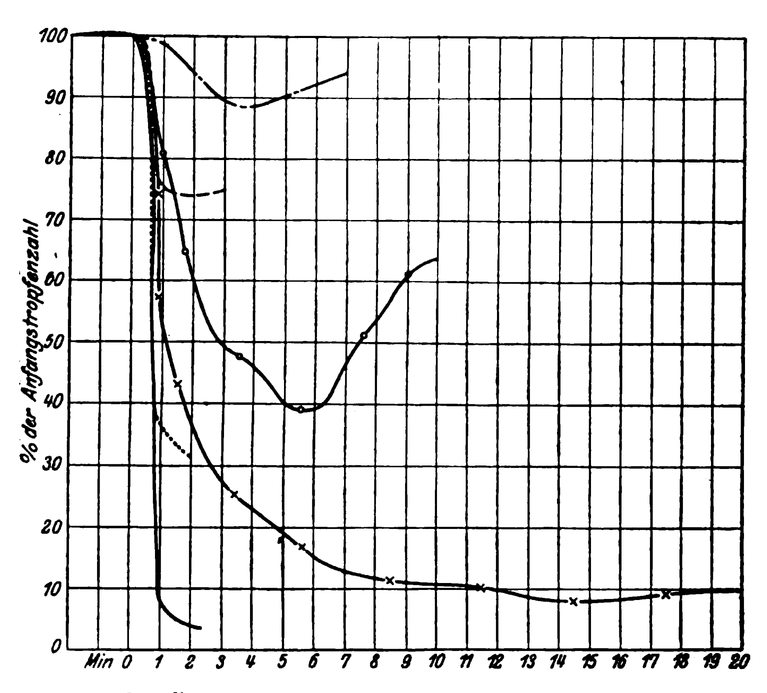
V. Vergleich von Piperidyläthylamin mit Adrenalin gleicher Dosis Kurve V.

VI. Vergleich der beiden Chinolylalkohole untereinander und mit Adrenalin, sämtlich in gleicher Dosis . . . . Kurve VI.

VII. Vergleich zwischen Naphthyläthylamin und Chinolyläthylamin Kurve VII.

VIII. Vergleich von Chinolyl- und Piperidyläthylamin mit Adrenalin, sämtlich in gleicher Dosis. Kurve VIII.


Kurve I.

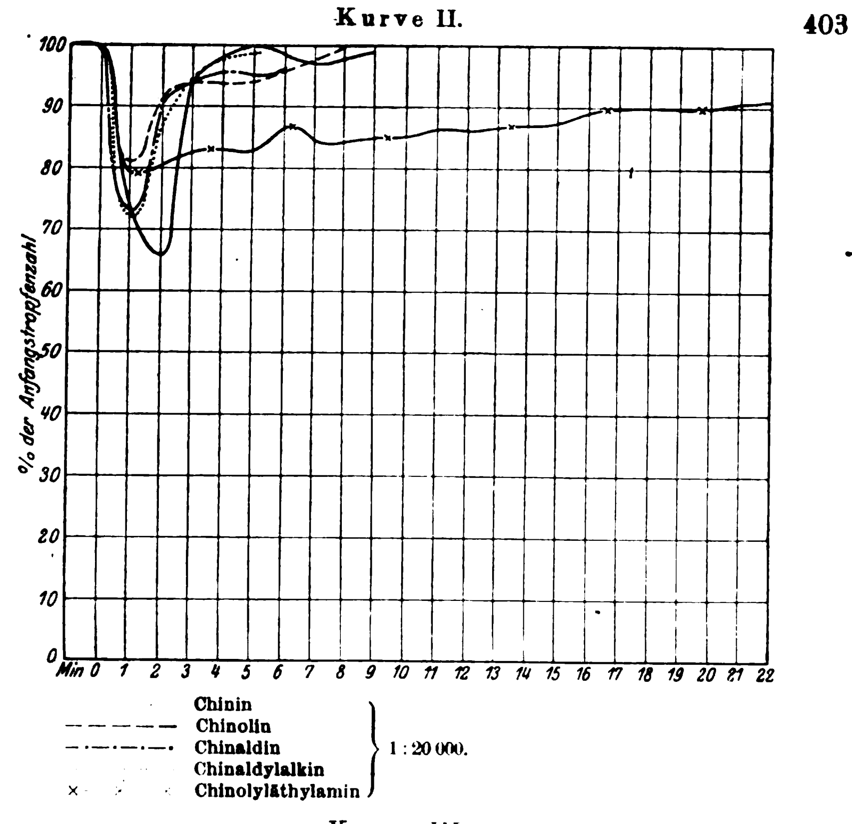


Adrenalin:

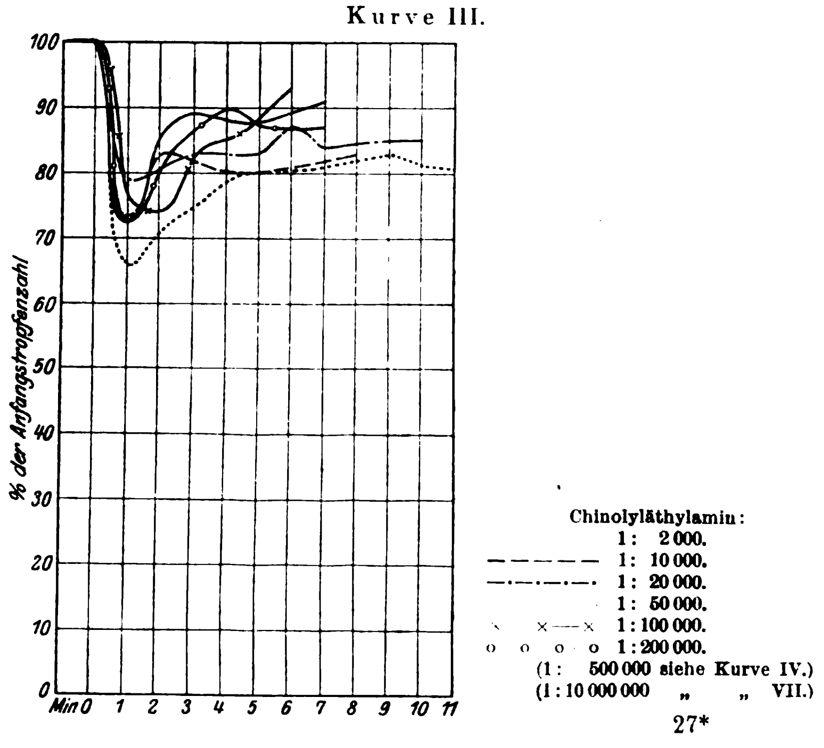
1 : 50 000	Beginn	des 1. Versuchstages.
1 : 500 000		
1 : 500 000	Ende	
1 : 10 000		
1 : 500 000	Beginn	des 2. Versuchstages.
1 : 500 000	Ende	

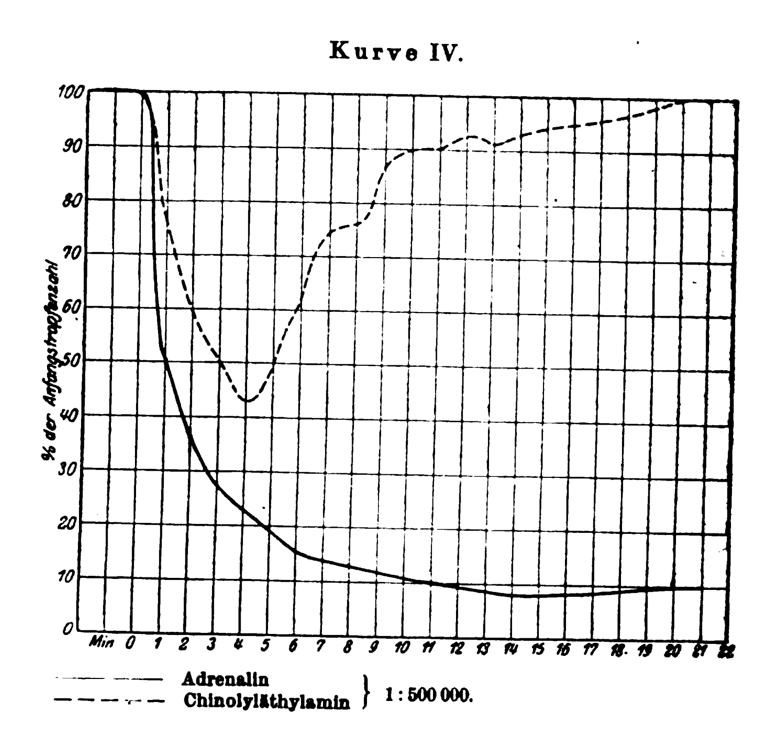


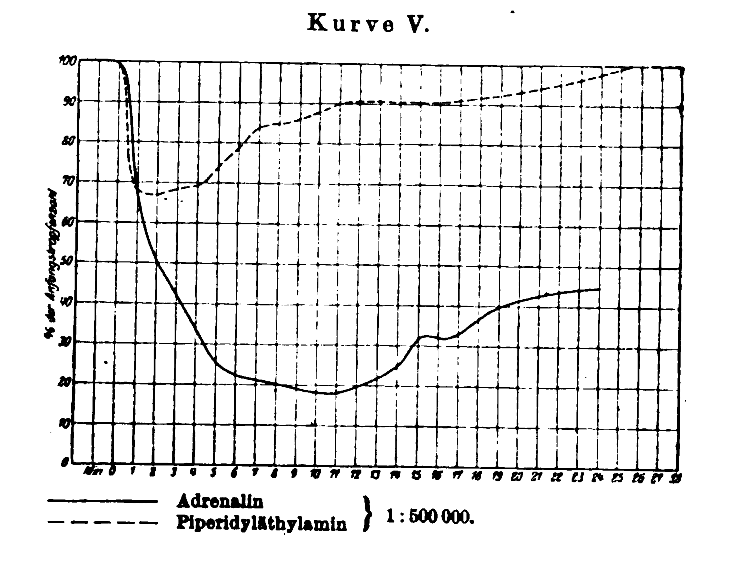
Kurve II.

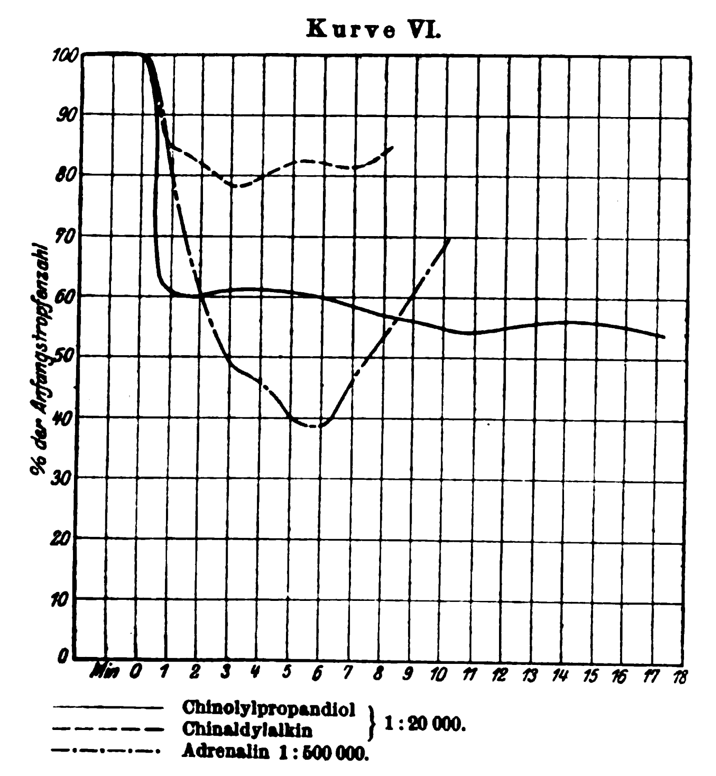


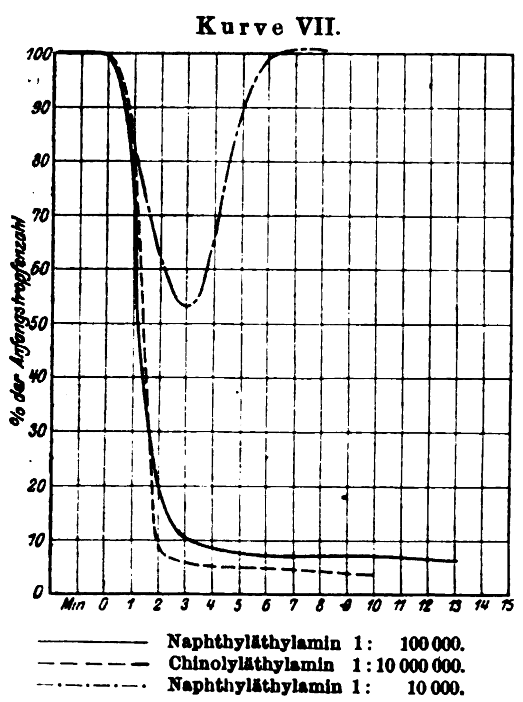
Kurve III.



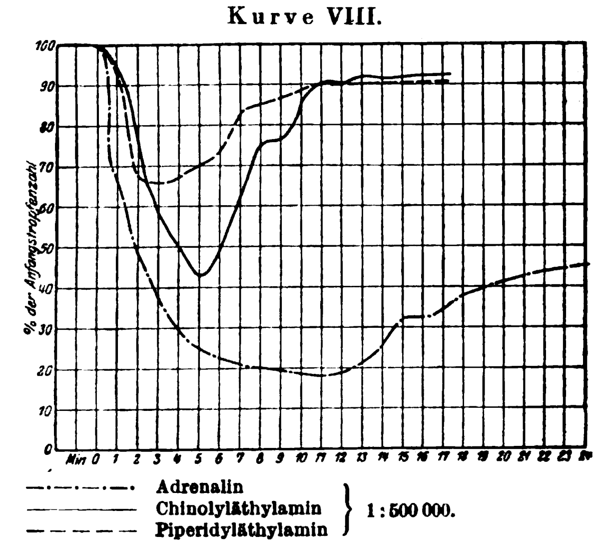

Kurve IV.
% der Anfangstropfenzahl
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Min 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22
Adrenalin
Chinolyläthylamin
1 : 500 000.


Kurve V.
% der Anfangstropfenzahl
Adrenalin
Piperidyläthylamin
1 : 500 000.


Kurve VI.
% der Anfangstropfenzahl
Min
Chinolylpropandiol } 1 : 20 000.
Chinaldylalkin
Adrenalin 1 : 500 000.


Kurve VII.
% der Anfangstropfenzahl
Min
Naphthyläthylamin 1 : 100 000.
Chinolyläthylamin 1 : 10 000 000.
Naphthyläthylamin 1 : 10 000.

Kurve VIII.

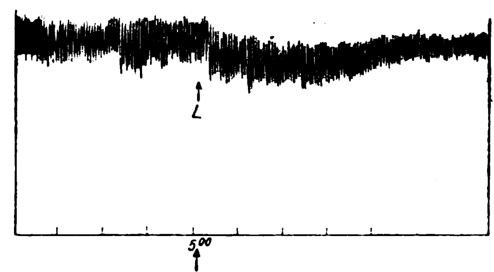


C. Darmversuche.

a) Versuch 40—49.

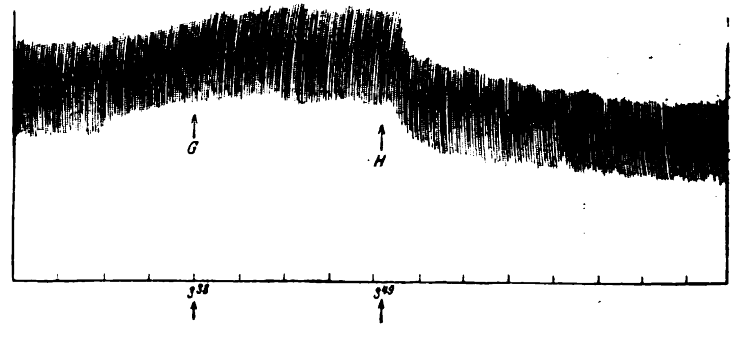
Dünndarm eines jungen ♂ Kaninchens, Längsstreifen.

Versuch 40.



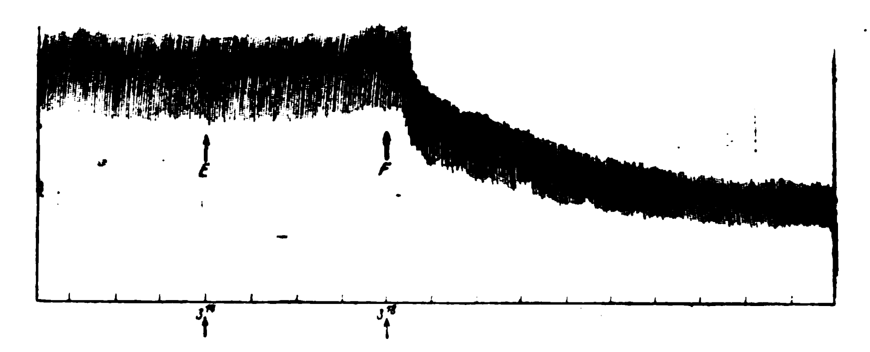
Bei *L*: Chinin 1 : 200 000. Die Kontraktionen nehmen langsam etwas ab. Der Tonus vermindert sich leicht, um bald wieder zuzunehmen.

Versuch 41.



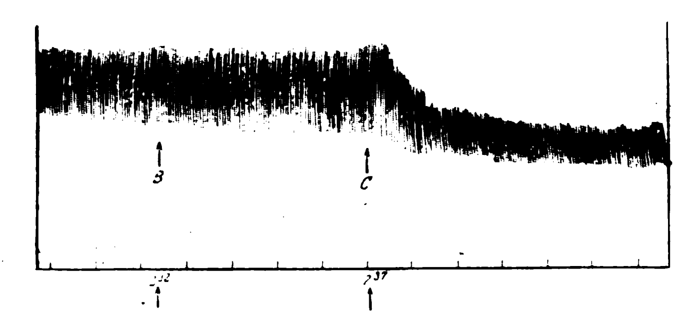
Bei *G*: Chinolin 1 : 200 000. Die Amplitude nimmt etwas zu (spontan infolge Badwechsels 3^30?).
Bei *H*: Chinolin 1 : 20 000. Die Amplitude nimmt nur unwesentlich ab. Der Tonus wird bald ziemlich stark vermindert.

Versuch 42.



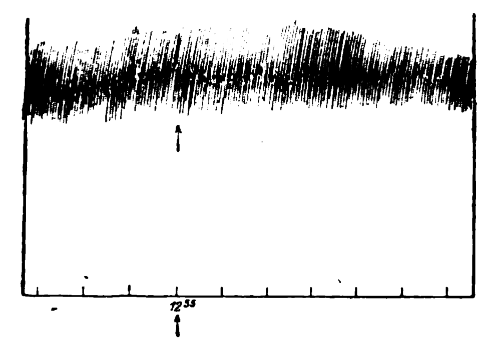
Bei E: Chinaldin 1:200000. Amplitude unverändert, Tonus nimmt, vielleicht spontan, Spur zu (?).
Bei F: Chinaldin 1:20000. Amplitude nimmt fast bis auf die Hälfte ab, Tonus stark vermindert.

Versuch 43.



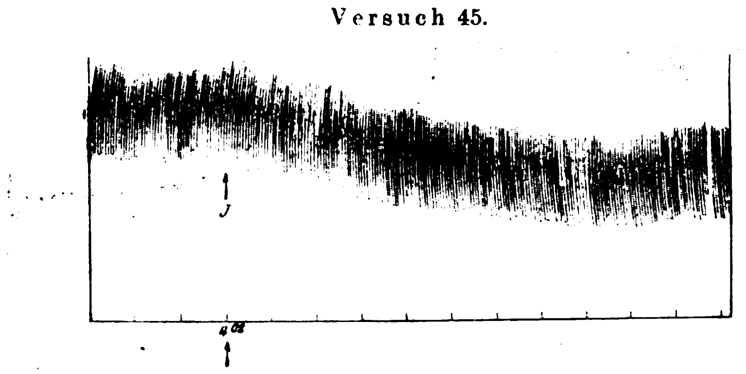
Bei B: Chinaldylalkin 1:200000. Amplitude, vielleicht spontan, etwas größer, Tonus unverändert.
Bei C: Chinaldylalkin 1:20000. Amplitude bis auf die Hälfte verkleinert, Tonus mäßig vermindert.

Versuch 44.



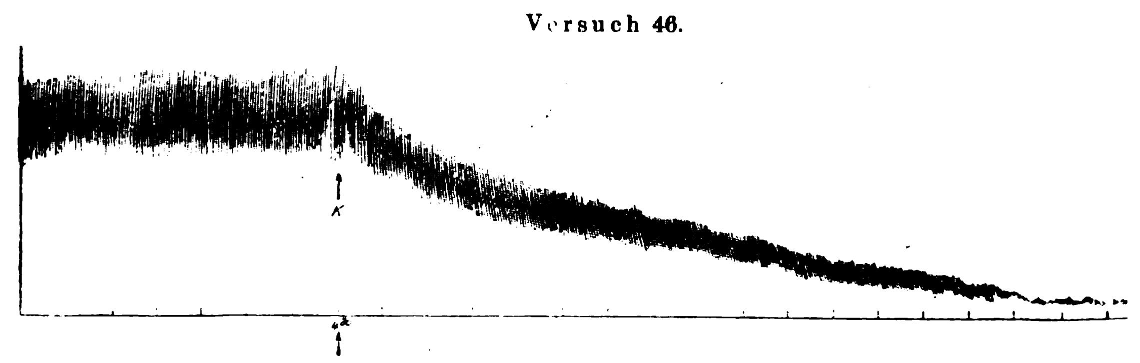
12[55]: Chinolyläthylamin 1:2000000. Amplitude langsam verkleinert, Tonus unverändert.

Versuch 45.



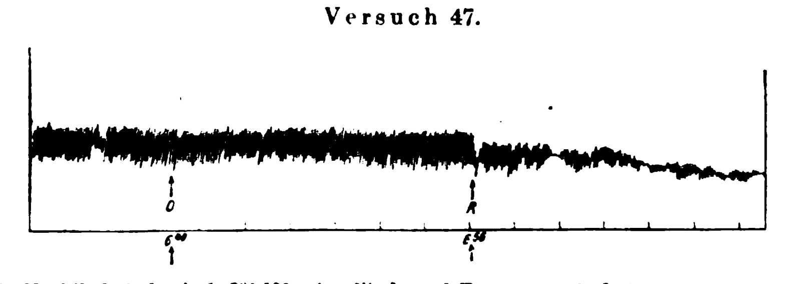
Bei *J*: Chinolyläthylamin 1:200 000. Amplitude unverändert, Tonus langsam ziemlich stark abnehmend.

Versuch 46.



Bei *K*: Chinolyläthylamin 1:66 000. Amplitude nimmt allmählich fast bis zu periodischem Verschwinden ab, Tonus langsam sehr stark vermindert.

Versuch 47.



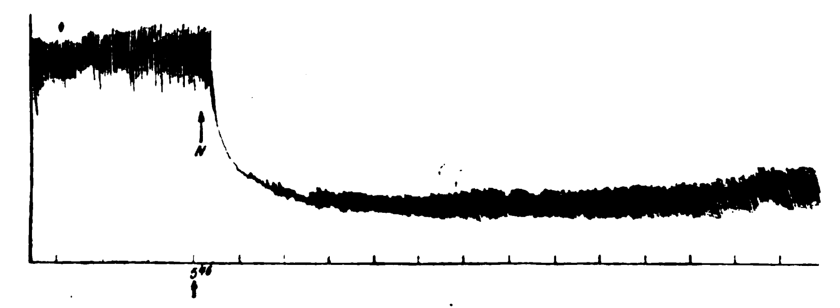
Bei *Q*: Naphthyläthylamin 1:200 000. Amplitude und Tonus unverändert.
Bei *R*: Naphthyläthylamin 1:66 000. Amplitude beträchtlich verkleinert, Tonus leicht abnehmend.

Versuch 48.



Bei *O*: Piperidyläthylamin 1 : 200 000. Amplitude nicht merklich verändert, Tonus langsam leicht abnehmend.
Bei *P*: Piperidyläthylamin 1 : 66 000. Amplitude unverändert, Tonus nimmt weiter leicht ab.

Versuch 49.

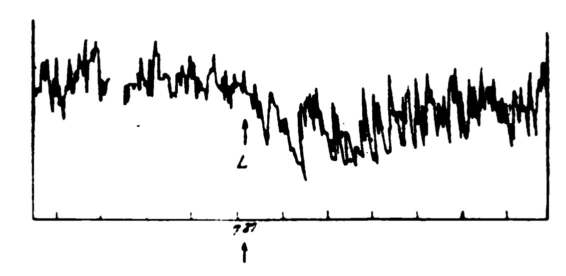


Bei *N*: Adrenalin 1 : 2 000 000. Kontraktionen verschwinden sofort fast völlig, um allmählich wieder annähernd die alte Amplitude zu erreichen. Der Tonus sinkt sofort stark (etwa gleich stark wie auf Chinolyläthylamin 1 : 66 000, Versuch 46 l).

b) Versuch 50—57.

Dünndarm eines jungen ♀ Kaninchens, Längsstreifen.

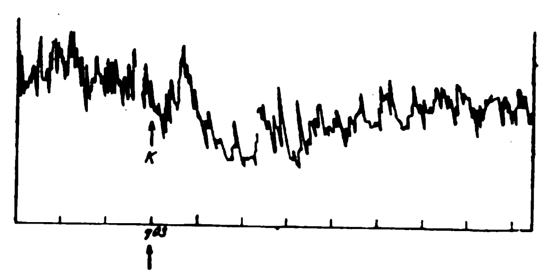
Versuch 50.



Bei *L*: Chinin 1 : 66 000. Amplitude bald deutlich zunehmend, Tonus vorübergehend mäßig stark vermindert.

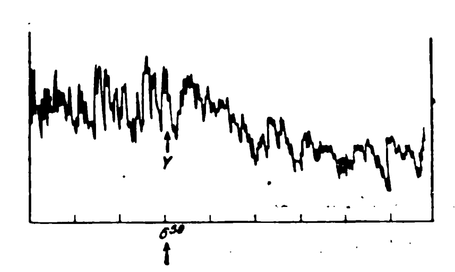


Versuch 51.



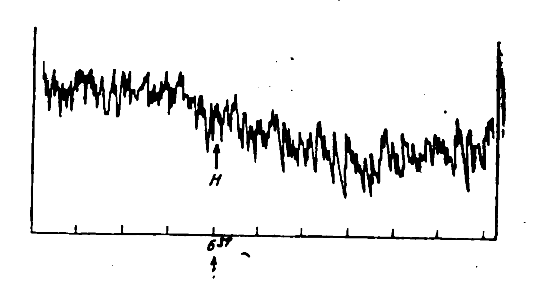
Bei *K*: Chinolin 1:66000. Mittlere Amplitude verkleinert, Tonus vorübergehend mäßig stark vermindert.

Versuch 52.



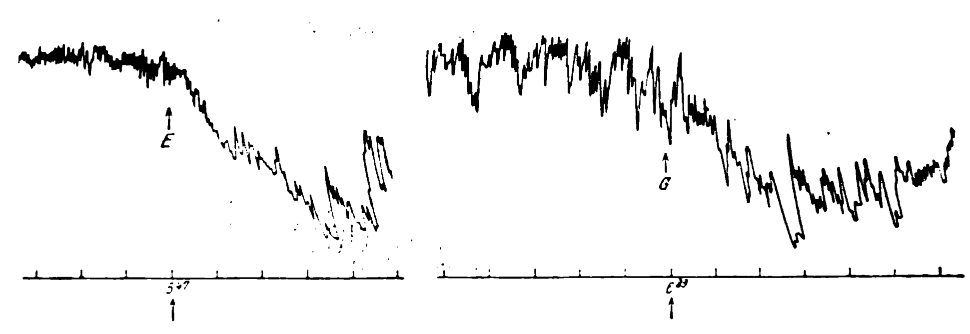
Bei *Y*: Chinaldin 1:66000. Amplitude deutlich verkleinert, Tonus mäßig stark vermindert.

Versuch 53.



Bei *H*: Chinaldylalkin 1:66000. Amplitude unverändert, Tonus mäßig vermindert, bald wieder zunehmend.

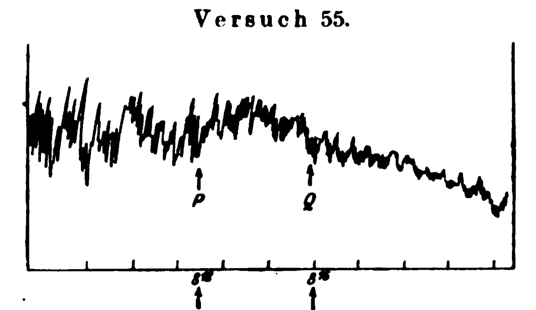
Versuch 54a. Versuch 54b.



Bei *E*: Adrenalin 1:2000000. Mittlere Amplitude verkleinert, Tonus stark vermindert.

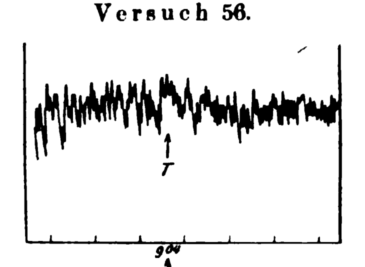
Bei *G*: Chinolyläthylamin 1:66000. Mittlere Amplitude verkleinert, Tonus stark vermindert (etwa wie Adrenalin 1:2000000, s. nebenstehend).

Versuch 55.



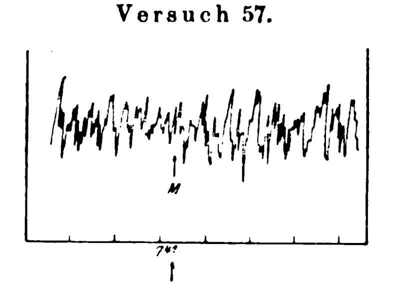
Bei *P*: Naphthyläthylamin 1:66000. Amplitude und Tonus nicht wesentlich verändert.
Bei *Q*: Naphthyläthylamin 1:20000. Mittlere Amplitude um mehr als die Hälfte vermindert, Tonus langsam mäßig abnehmend.

Versuch 56.



Bei *T*: Piperidyläthylamin 1:66000. Amplitude und Tonus nicht wesentlich verändert.

Versuch 57.

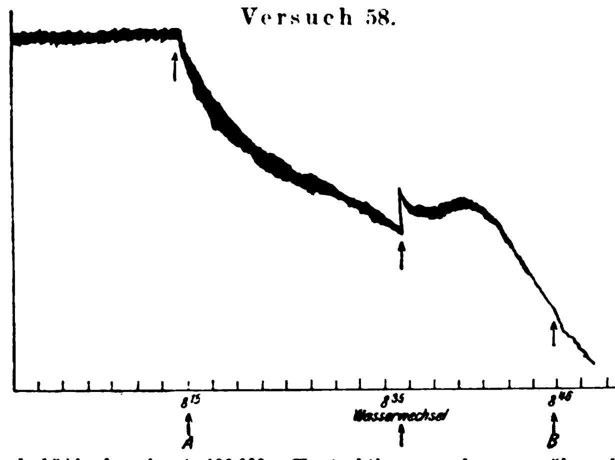


Bei *M*: HCl 1:800000. Amplitude und Tonus nicht wesentlich verändert.

c) Versuch 58 und 59.

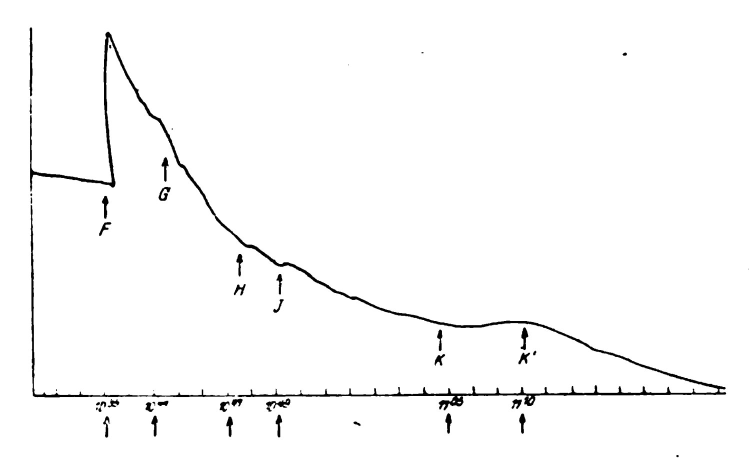
Dünndarm eines jungen ♀ Kaninchens, Längsstreifen.
(Mit stärkerer Vergrößerung wie die vorhergehenden Versuche geschrieben.)

Versuch 58.



Bei *A*: Chinolyläthylamin 1:100000. Kontraktionen anfangs vorübergehend vergrößert, späterhin stark verkleinert und noch nach Wasserwechsel 8^{35} weiter fast bis zum Verschwinden abnehmend. Tonus sofort sehr stark und langdauernd vermindert. Auch nach Wasserwechsel keine Erholung, sondern weiter starke Abnahme.
Bei *B*: Pituglandol 1:10000. Tonus und Kontraktionen nehmen weiter stark ab.

Versuch 59.



Bei *F*: Pilokarpin 1:50000. Tonus vorübergehend stark gesteigert.
Bei *G*: Chinolyläthylamin 1:100000. Tonus hochgradig, und zwar weit unter dem Stand vor *F* absinkend.
Bei *H* und *J*: Pilokarpin 1:50000. Tonus vorübergehend ganz leicht in der Erschlaffung aufgehalten.
Bei *K*: g-Strophanthin 1:100000.
Bei *K'*: g-Strophanthin 1:50000.
Nur geringe vorübergehende Tonussteigerung.

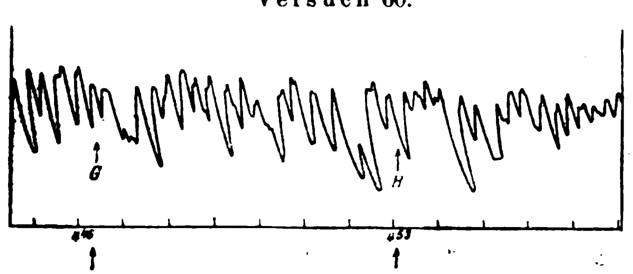
D. Uterusversuche.

a) Versuch 60—71.

Uterus eines trächtigen Meerschweinchens. Zwei Embryonen von etwa 15 mm Länge werden durch Aufschneiden des Uterus entfernt und ein Uterushorn in der Längsrichtung eingespannt.

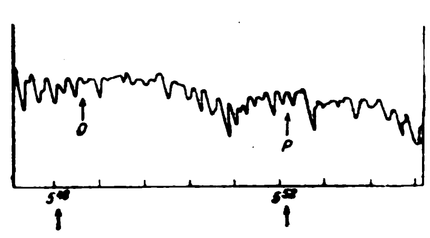
Beginn 3^{30} p. m., Ende 10^{30} p. m.

Versuch 60.



Bei *G*: Chinin 1:200000.
Bei *H*: Chinin 1:50000.
Beide Male leichte Erhöhung des mittleren Tonus.

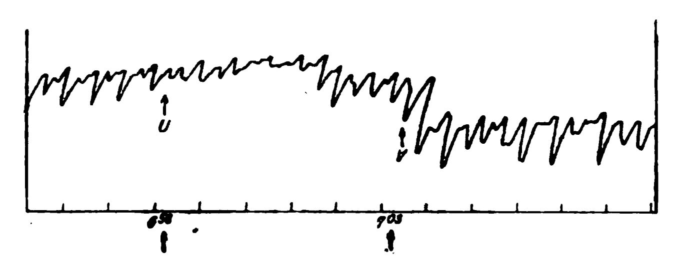
Versuch 61.



Bei *O*: Chinin 1:200000. Leichte Tonussteigerung.
Bei *P*: Chinin 1:50000. Tonusabnahme.

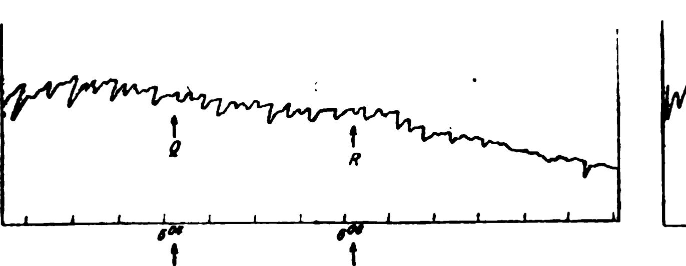


Versuch 62.



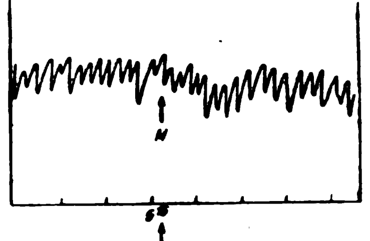
Bei *U*: **Chinolin 1 : 200 000. Tonus leicht erhöht.**
Bei *V*: **Chinolin 1 : 50 000. Tonus sofort leicht verringert**, Amplitude vergrößert.

Versuch 63.



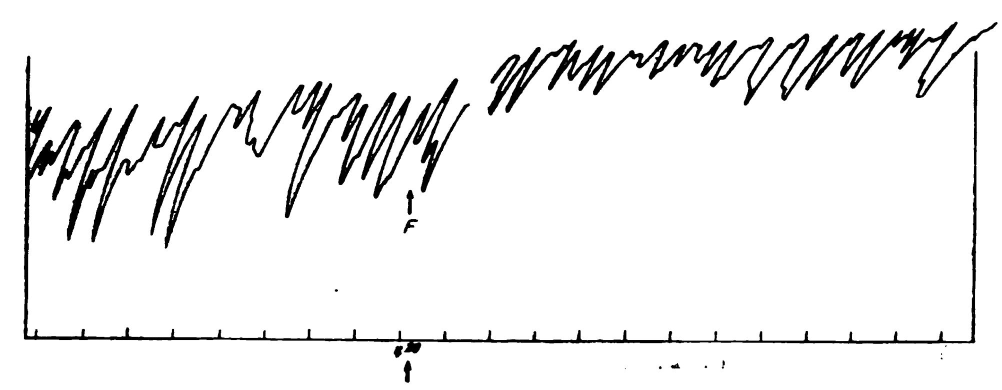
Bei *Q*: Chinaldin 1 : 200 000.
Bei *R*: Chinaldin 1 : 50 000.
Beide Male Tonussenkung, Amplitudenverkleinerung.

Versuch 64.



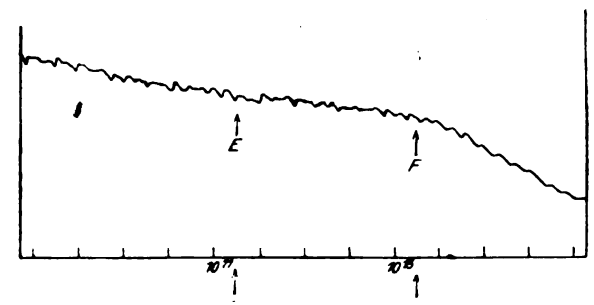
Bei *M*: Chinaldylalkin 1 : 50 000. Tonus Spur gesenkt, Amplitude unverändert.

Versuch 65.



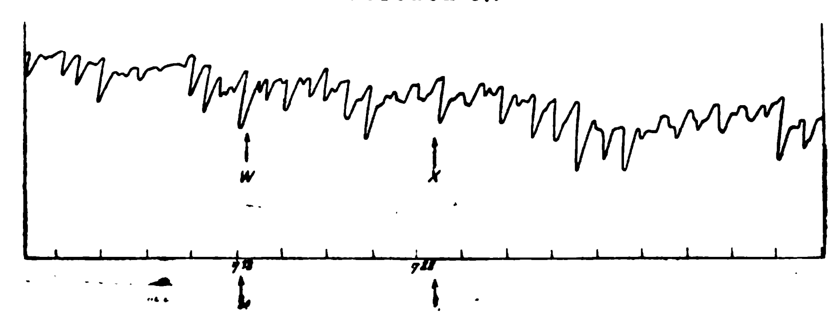
Bei *F*: Chinolyläthylamin 1 : 200 000. Tonus sofort stark erhöht, Amplitude verkleinert.

Versuch 66.



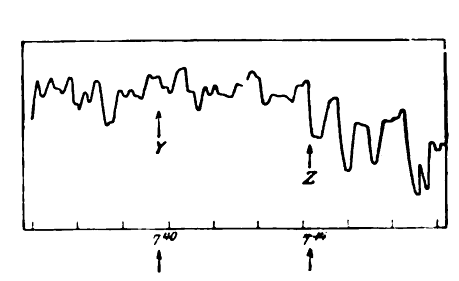
Bei *E*: Chinolyläthylamin 1 : 50 000.
Bei *F*: Chinolyläthylamin 1 : 20 000.
Nach *E* keine Änderung des schon vorher absinkenden Tonus, nach *F* starke Tonussenkung, Kontraktionen fast aufgehoben.

Versuch 67.



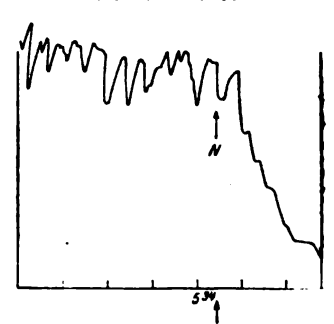
Bei *W*: Naphthyläthylamin : 1 200 000.
Bei *X*: Naphthyläthylamin 1 : 50 000.
Tonus nach *W* leicht, nach *X* deutlich herabgesetzt.

Versuch 68.



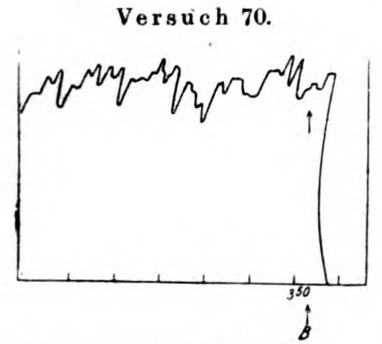
Bei *Y*: Piperidyläthylamin 1 : 200 000.
Bei *Z*: Piperidyläthylamin 1 : 50 000.
Nach *Y* keine deutliche Veränderung, nach *Z* mäßige Tonusabnahme und Amplitudenvergrößerung.

Versuch 69.



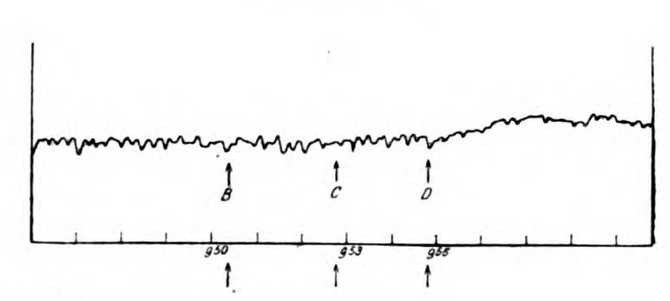
Bei *N*: Adrenalin 1 : 20 000 000.
Tonus sofort stark vermindert, Kontraktionen fast aufgehoben.

Versuch 70.



Bei *B*: Adrenalin 1 : 10 000 000.

Versuch 71.

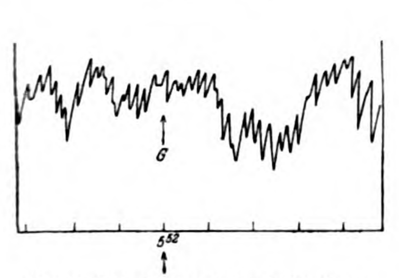


Bei *B*: Pituglandol (Roche) 1[1]) : 2 000 000.
Bei *C*: Pituglandol (Roche) 1 : 200 000.
Bei *D*: Pituglandol (Roche) 1 : 20 000.
Nach *B* keine, nach *C* ganz leichte (?), nach *D* mäßige Tonussteigerung.

b) Versuch 72—76.

Uterus eines trächtigen Meerschweinchens. Drei Embryonen von etwa 4 cm Länge werden entleert und ein Uterushorn in der Längsrichtung eingespannt. Beginn 3^{20} p. m., Ende 11^{06} p. m.

Versuch 72.

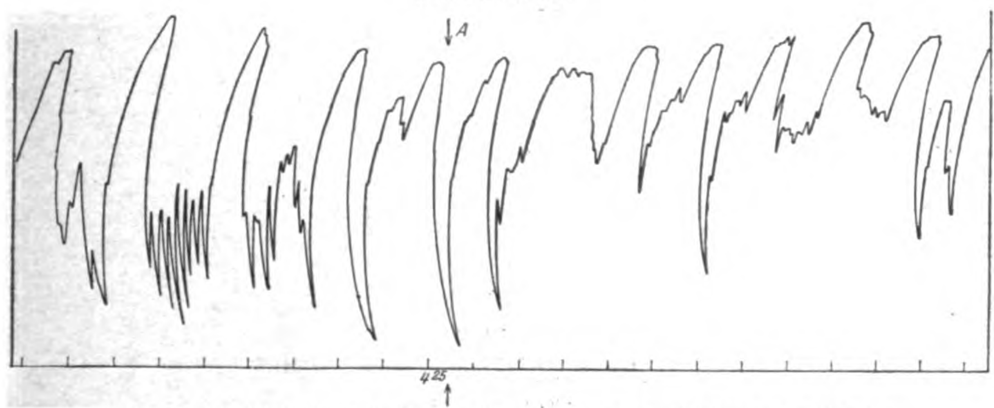


Bei *G*: Chinaldylalkin 1 : 50 000. Tonus vorübergehend mäßig vermindert, Amplitude unverändert.

Versuch 73.

Bei *J*: Chinaldylalkin 1 : 20 000. Starke Tonussenkung, Frequenzvermehrung.

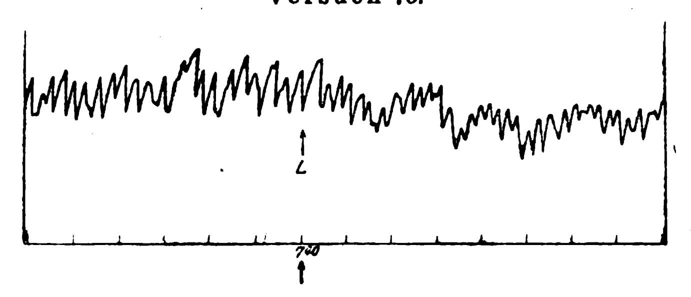
Versuch 74.



Bei *A*: Chinolyläthylamin 1 : 200 000. Tonussteigerung, Erschlaffung unvollständig.

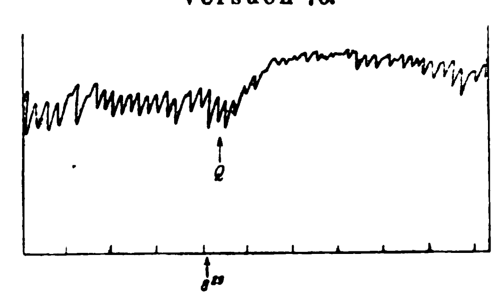
[1]) 1 = 1 g Drüsensubstanz.

Versuch 75.



Bei *L*: Chinolyläthylamin 1 : 20 000. Mäßig deutliche, stufenförmige Tonusabnahme mit Amplitudenverkleinerung.

Versuch 76.



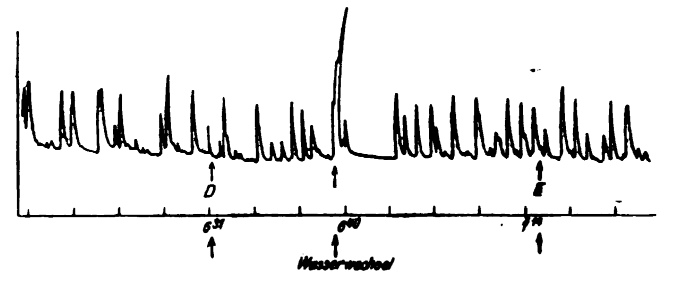
Bei *Q*: Pituglandol 1 : 10 000. Tonuserhöhung mit Amplitudenverkleinerung.

c) Versuch 77.

Uterus eines trächtigen Meerschweinchens. Dasselbe Tier wie in Versuch II. Ein Ringstreifen aus dem zweiten Uterushorn, quer über die Placentarstelle gehend, in der Querrichtung eingespannt.

Beginn 4³⁰ p. m., Ende 11⁰⁰ p. m.

Versuch 77.



Bei *D*: Piperidyläthylamin 1 : 50 000.
Bei *E*: Piperidyläthylamin 1 : 20 000.
Keine deutliche Wirkung.

E. Froschversuche.

Versuch 78.

Rana esculenta 48 g.

Zeit Std.	Min.	Beobachtungen
12	57	Injektion von 0,015 g Piperidyläthylamin = 0,31 mg pro g Körpergewicht in den Oberschenkellymphsack.
1	07	Ganz lebhaft, bleibt aber auf dem Rücken liegen.
1	10	Reagiert sehr schlecht auf Schmerzreize.
1	20	Reagiert fast gar nicht.
2	10	Keine spontanen Bewegungen, Reflexbewegungen sehr abgeschwächt.
3	15	Die Atmung hat aufgehört, das Herz schlägt noch kräftig.

Versuch 79.

Rana esculenta 34 g.

Std.	Min.	Beobachtungen
12	53	Injektion von 0,015 g Naphthyläthylamin = 0,44 mg pro g Körpergewicht in den Oberschenkellymphsack.
1	08	Bleibt auf dem Rücken liegen, behält überhaupt alle ihm gegebenen Stellungen; reagiert mäßig.
1	20	Reagiert auf Schmerzreiz mit Sprung.
2	10	Reagiert noch gut (Streichreflex). Keine spontanen Bewegungen; Schwimmhäute gespreizt, Vorderbeine krampfhaft abgestreckt.
3	15	Bewegungen sehr träge. Das Herz schlägt langsam, aber kräftig; Atropin beschleunigt nicht wesentlich.

Versuch 80.

Rana esculenta 46 g.

Std.	Min.	Beobachtungen
12	55	Injektion von 0,030 g Chinolyläthylamin = 0,65 mg pro g Körpergewicht in den Oberschenkellymphsack.
1	05	Läßt sich auf den Rücken legen, reagiert schlecht auf Reize, die Beine bleiben abgestreckt.
1	10	Bleibt bewegungslos auf dem Rücken liegen.
1	17	Seltene, aber gut koordinierte, spontane Bewegungen.
1	25	Auf Schmerzreiz nur schwache Reaktion.
2	10	Keinerlei spontane oder reflektorische Bewegungen. Das Herz schlägt noch.

F. Mäuseversuche.

Versuch 81.

Graue Maus 11,5 g.

Std.	Min.	Beobachtungen
11	47	Subkutane Injektion von 0,005 g Piperidyläthylamin = 0,43 mg pro g Körpergewicht.
11	53	Sehr frequente Atmung.
12	20	Sehr gesteigerte Erregbarkeit bei allen Arten von Reizen, Schwanz in Streckstellung.
12	25	Liegt mit dem Kopf auf der Seite, krampfhafte verlangsamte Atmung, schlaffe Lähmung. Reize werden noch gut perzipiert.
12	27	Spontane Bewegungen sehr unsicher, zittrig, mit abrutschenden Extremitäten. Atmung sehr verlangsamt.
12	28	Behält Rückenlage bei. Sensorium anscheinend noch frei.
12	32	Ängstliches Herumrutschen, plötzlicher Sprung in Seitenlage, klonische Zuckungen. Atemstillstand, Exitus.



Versuch 82.

Graue Maus 14 g.

Zeit Std.	Min.		Beobachtungen
6	00	p. m.	Subkutane Injektion von 0,0025 g Piperidyläthylamin = 0,17 mg pro g Körpergewicht.
6	10		Sehr lebhaft und leicht reflexerregbar.
6	15		Wird etwas träger, Reflexe nicht mehr so lebhaft, bleibt ruhig sitzen und zittert.
6	30		Wieder sehr lebhaft, springt im Glase herum und versucht, wegzulaufen; sehr leicht erregbar.
7	15		Noch sehr lebhaft, reagiert prompt auf Schmerzreize; Schwanz gestreckt.
8	30		Ohne besonderen Befund.
6	00		(Zweiter Versuchstag) Bewegungen sehr träge; gegen akustische und Schmerzreize überempfindlich.
			Wird am nächsten Morgen (dritter Versuchstag) in Seitenlage tot vorgefunden.

Versuch 83.

Graue Maus 18 g.

Std.	Min.		Beobachtungen
11	45	a. m.	Subkutane Injektion von 0,005 g Naphthyläthylamin = 0,27 mg pro g Körpergewicht.
11	50		Sehr frequente Atmung.
12	15	p. m.	Sehr gesteigerte Erregbarkeit. Abwehrbewegungen sehr lebhaft. Schwanz gerade gestreckt, oft senkrecht erhoben.
1	20		Sehr lebhaft und beweglich.
4	40		Bewegungen etwas träge, sonst ohne Befund.
5	15		Bewegungen sehr träge; liegt auf dem Bauch, zeigt keine Fluchtreflexe mehr, reagiert schlecht auf Reize.
5	17		Bleibt auf dem Rücken liegen; Atmung stark verlangsamt.
5	20		Atemstillstand. Das Herz schlägt noch ganz selten.

Versuch 84.

Graue Maus 15 g.

Std.	Min.		Beobachtungen
5	44	p. m.	Subkutane Injektion von 0,010 Naphthyläthylamin = 0,66 mg pro g Körpergewicht.
5	46		Sehr lebhaft, Atmung beschleunigt.
5	57		Reagiert gut auf Schmerz- und akustische Reize.
6	00		Noch sehr lebhaft, Reflexe etwas schwächer.
6	20		Bleibt sitzen, kann nicht mehr auf den Beinen stehen, rutscht auf dem Bauch. Atmung stark verlangsamt.
6	25		Plötzlicher Sprung, fällt auf die Seite; klonische Zuckungen der Extremitäten- und Gesichtsmuskulatur. Atemstillstand. Exitus. Das Herz schlägt noch ganz vereinzelt.

Versuch 85.

Graue Maus 15 g.

Std.	Min.		Beobachtungen
11	50	a. m.	Subkutane Injektion von 0,005 g Chinolyläthylamin = 0,33 mg pro g Körpergewicht.
11	56		Sehr frequente Atmung.
12	25	p. m.	Gesteigerte Erregbarkeit, lebhafte Abwehr- und Fluchtbewegungen. Schwanz in Streckstellung.



Zeit Std.	Min.		Beobachtungen
1	20	p. m.	Bewegungen etwas träge.
4	40		Bewegungen etwas träge.
5	25		Spontane Bewegungen sehr träge; reagiert schlecht auf Schmerzreize, läuft nicht mehr fort. Gang humpelnd. Rückenlage wird noch nicht ertragen.
5	52		Wieder ziemlich lebhaft, versucht wegzulaufen; reagiert mäßig auf Schmerzreize.
6	20		Atmung sehr verlangsamt; läuft unbeholfen, reagiert schlecht.
6	35		Sehr träge, kann sich schlecht auf den Beinen halten, besonders hintere Extremitäten schwach, zittert. Atmung sehr unregelmäßig.
7	15		Sehr träge, reagiert nur schwach. Hinterbeine tragunfähig.
8	00		Für akustische Reize überempfindlich
8	30		Zittert stark; überempfindlich; bei Schmerzreizen nur geringe Bewegungen. Hinterbeine völlig kraftlos.
			Wird am nächsten Morgen in Seitenlage tot aufgefunden.

Versuch 86.

Graue Maus. 16 g.

			Beobachtungen
5	08	p. m.	Subkutane Injektion von 0,010 g Chinolyläthylamin = 0,62 mg pro g Körpergewicht.
5	20		Sehr lebhaft, gesteigerte Erregbarkeit, Schwanz gestreckt.
5	30		Erregbarkeit immer noch sehr gesteigert.
5	40		Plötzlich bedeutend träger, zittert.
5	45		Läuft nicht mehr fort; kann sich schlecht auf den Beinen halten, reagiert schwach auf Schmerzreize.
6	35		Zittert; Atmung verlangsamt; reagiert sehr schlecht.
7	15		Sehr träge, unempfindlich gegen Schmerzreize. Atmung verlangsamt
8	00		Für akustische Reize unterempfindlich.
8	30		Sehr träge, Reflexe stark abgeschwächt.
			Wird am nächsten Morgen tot vorgefunden.

G. Gärungsversuche.

Versuch 87.

Je: 0,5 g Biozyme + 3 ccm Ringerlösung + 1 ccm Giftlösung. Nach 2 std. Vorbehandlung 5 ccm 1 proz. Traubenzuckerlösung. Auffangen der CO_2 über angesäuertem Wasser.

ccm CO_2

5,0 4,5 4,0 3,5 3,0 2,5 2,0 1,5 1,0 0,5 0

4h 6 8 10 12 2 4 6 8 10 12 2 4 6 8 10 12 2 4 6 8 10 12 h

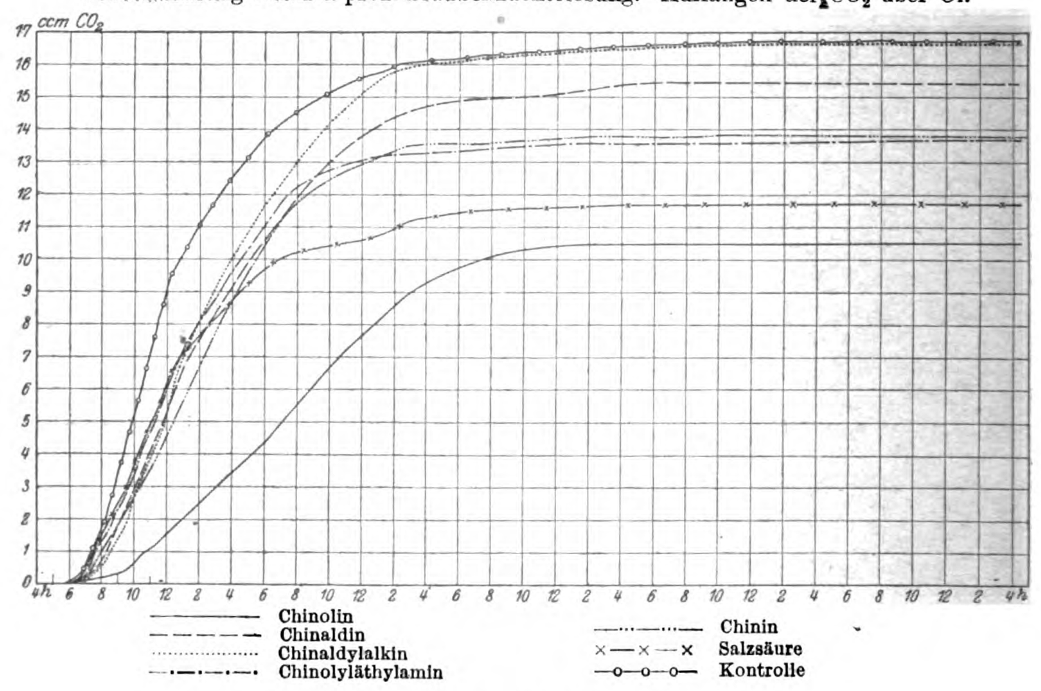
——— Chinolin
– – – – Chinaldin
. . . . . Chinaldylalkin
—·—·—· Chinolyläthylamin
···—···— Chinin
×—×—× Salzsäure
-o-o-o- Kontrolle





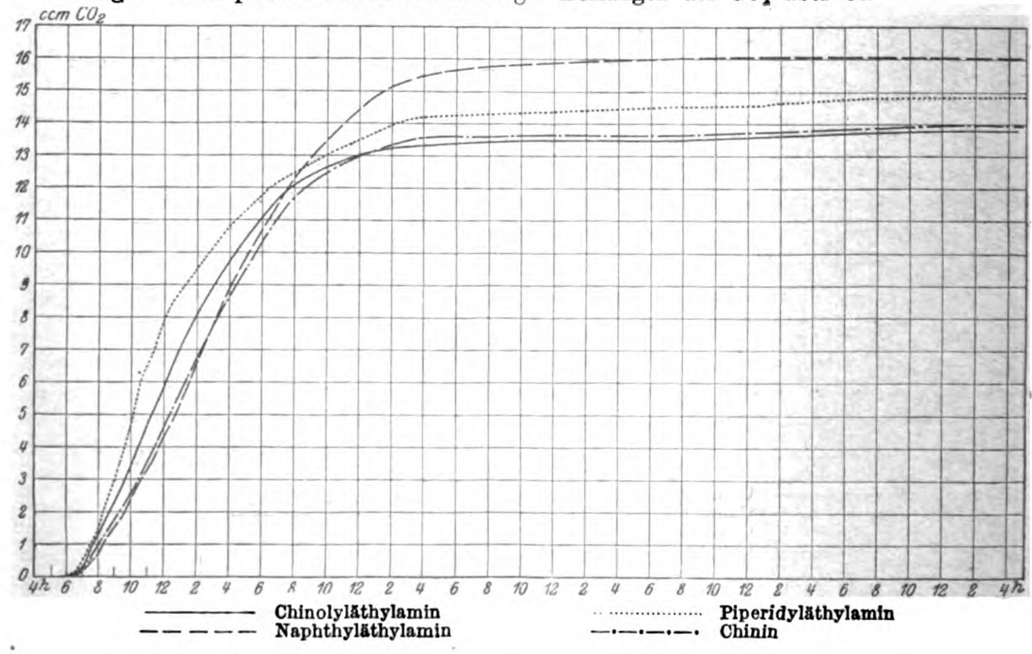
Versuch 88.

Je: 0,5 g Biozyme + 3 bzw. 2 ccm Ringerlösung
+ 1 ccm 2 proz. bzw. 2 ccm 1 proz. Giftlösung. Nach 3 std. Vorbehandlung 5 ccm 2 proz. Traubenzuckerlösung. Auffangen der CO_2 über Öl.



Versuch 89.

Je: 0,5 g Biozyme + 2 ccm Ringerlösung
+ 2 ccm 1 proz. Giftlösung. Nach 3 std. Vorbehandlung 5 ccm 2 proz. Traubenzuckerlösung. Auffangen der CO_2 über Öl.



H. Protozoenversuche.

Versuch 90.

Zugesetzte Lösung 0,05 proz.
Konzentration in der Mischung 1 : 4000.

Substanzen	Beobachtete Vorgänge	Mittlere Abtötungszeit für Paramäcien
Chinolin	Nach 48 Std. noch träge Bewegung.	Mehr als 48 Std.
Chinaldin	,,	,,
Chinaldylalkin	,,	,,
Chinolyläthylamin	a) Paramäcien nach 25 Min. meist kugelig, Kolpidien größtenteils tot. Nach 40 Min. alle Infusorien tot. b) Paramäcien nach 20 Min. teilweise, nach 30 Minuten alle kugelig. Nach 35 Min. alle Infusorien tot.	30 Min.
Naphthyläthylamin	a) Paramäcien nach 15 Min. kugelig, Kolpidien noch gut beweglich. b) Nach 10 Min. Blasenbildung, nach 15 Min. alle Paramäcien kugelig, Kolpidien teilweise noch lebend.	15 Min.
Piperidyläthylamin	—	—
Chinin	Paramäcien nach 5 Min. flaschenförmig nach 8 Min. kugelig, nach 20 Min. alle Infusorien tot.	8 Min.

Versuch 91.

Zugesetzte Lösung 0,1 proz.
Konzentration in der Mischung 1 : 2000.

Substanzen	Beobachtete Vorgänge	Mittlere Abtötungszeit für Paramäcien
Chinolin	a) Paramäcien nach 30 Std. sehr träge. b) Paramäcien nach 30 Std. sehr träge, nach 48 Std. leblos unförmig, grob granuliert.	Zwischen 30 und 48 Std.
Chinaldin	a) Paramäcien nach 30 Std. sehr träge, nach 48 Std. teilweise noch schwach beweglich, teilweise leblos, gequollen, mit großer, contractiler Vakuole.	ca. 48 Std.
Chinaldylalkin	Paramäcien nach 30 Std. sehr träge, mit großer Vakuole, nach 48 Std. alle ohne Bewegung, unförmig, grob granuliert.	Zwischen 30 und 48 Std.
Chinolyläthylamin	a) Nach 20 Min. vereinzelt Kugelbildung (wenig Blasenbildungen). Nach 25 Min. Paramäcien größtenteils kugelig, nach 40 Min. alle Infusorien tot. b) Blasenbildung nach 20 Min., Kugelbildung nach 25 Min., nach 30 Min. alle Infusorien tot bis auf 2 Vorticellen, die noch 5 Stunden in träger Bewegung sind.	25 Min.
Naphthyläthylamin	a) Nach 8 Min. Blasenbildung, nach 10 Min. Kugelbildung, nach 17 Min. alle Infusorien tot.	



Substanzen	Beobachtete Vorgänge	Mittlere Abtötungszeit für Paramäcien
	b) Nach 9 Min. Blasenbildung, nach 10 Min. Kugelbildung, Kolpidien meist ohne Bewegung.	10 Min.
Piperidyläthylamin	Nach 22 Std. noch träge Bewegungen, nach 27 Std. Paramäcien kugelig.	Zwischen 22 und 27 Std.
Chinin	a) Paramäcien nach 1 Min. unbeweglich teilweise schon mit Blasenbildung. Nach 3 Min. meist kugelig.	4 Min.
	b) Nach 2 Min. Blasenbildung, nach 4—5 Min. Kugelbildung.	

Versuch 92.

Zugesetzte Lösung 0,2 proz.
Konzentration in der Mischung 1 : 1000.

Substanzen	Beobachtete Vorgänge	Mittlere Abtötungszeit für Paramäcien
Chinolin	a) Nach 40 Min. vorübergehend träge, nach 24 Std. noch gute Bewegung.	Mehr als 24 Std.
	b) ,,	,,
Chinaldin	a) und b) ,,	Mehr als 24 Std.
Chinaldylalkin	a) ,,	Mehr als 24 Std.
	b) Paramäcien infolge Eintrocknung unbeweglich, werden durch Wasserzusatz bald wieder lebendig.	–
Chinolyläthylamin	a) Paramäcien nach 3 Min. teilweise ohne Bewegung, nach 20 Min. Kugelbildung, nach 25 Min. teilweise im Zerfall.	20 Min.
	b) Flagellaten nach 2 Min. ohne Bewegung, Paramäcien nach 20 Min. größtenteils kugelig, nach 25 Min. alle Infusorien tot.	
Naphthyläthylamin	a) Flagellaten nach 2 Min. ohne Bewegung, Paramäcien nach 5 Min. flaschenförmig, nach 6—7 Min. kugelig.	6 Min.
	b) Paramäcien nach 6 Min. kugelig.	
Piperidyläthylamin	a) Nach 24 Std. Paramäcien vereinzelt ohne Bewegung, gequollen und kugelig, teilweise noch in träger Bewegung.	ca. 24 Std.
Chinin	Nach 2 Min. Blasenbildung, nach 3 Min. Kugelbildung, Kolpidien nach 4 Min. größtenteils tot.	3 Min.

Versuch 93.

Zugesetzte Lösung 1 proz.
Konzentration in der Mischung 1 : 200.

Substanzen	Beobachtete Vorgänge	Mittlere Abtötungszeit für Paramäcien
Chinolin	a) Paramäcien nach 3 Min. ohne Bewegung, Flagellaten noch leicht zukkend (keine Kugelbildung).	3 Min.
	b) ,,	



Besondere	Beobachtete Vorgänge	Mittlere Abtötungszeit für Paramäcien
Chinaldin	a) Paramäcien nach 10 Min. träge, nach 16 Min. teilweise, nach 20 Min. alle ohne Bewegung. Vereinzelt Blasenbildung. b) Paramäcien nach 20 Min. ohne Bewegung.	20 Min.
Chinaldylalkin	a) Paramäcien nach 5 Min. träge, nach 10 Min. meist ohne Bewegung, nach 15 Min. vereinzelt Kugelbildung. b) Flagellaten nach 8 Min., Paramäcien nach 10 Min. ohne Bewegung.	10 Min.
Chinolyläthylamin	Paramäcien sofort ohne Bewegung, keine Kugelbildung.	Sofort
Naphthyläthylamin	,,	,,
Piperidyläthylamin	Paramäcien nach 2 Std. träge mit großer Vakuole, nach 20 Std. meist unförmig - kugelig, grobdunkel granuliert. Einzelne Exemplare sowie ein Teil der Kolpidien noch in träger Bewegung.	ca. 20 Std.
Chinin	Paramäcien sofort ohne Bewegung, keine Blasen- oder Kugelbildung.	Sofort

Versuch 94.

Zugesetzte Lösungen 2 proz.

Konzentration in der Mischung 1 : 100.

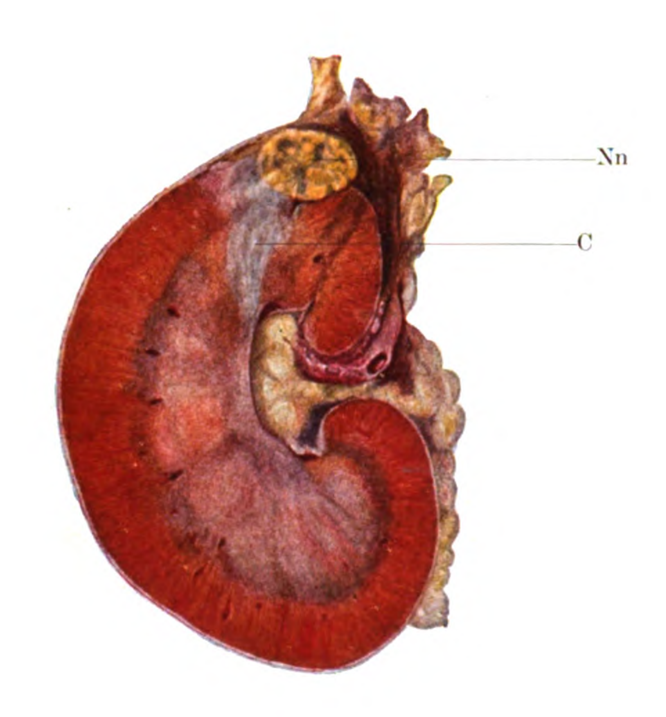
Substanzen	Beobachtete Vorgänge	Mittlere Abtötungszeit für Paramäcieu
Chinolin	a) Alle Infusorien sofort ohne Bewegung. Keine Kugelbildung der Paramäcien, nur Quellung und grobe Granulierung. Erst nach 30 Min. teilweise Schrumpfung zu kugelähnlich. Gestalt. b) Paramäcien sofort ohne Bewegung.	Sofort
Chinaldin	a) Paramäcien nach 12 Min. größtenteils, nach 15 Min. alle ohne Bewegung. Flagellaten eigentümlich agglutiniert. Noch leicht zitternd. b) Paramäcien nach 15 Min. ohne Bewegung.	15 Min.
Chinaldylalkin	a) Paramäcien nach 3 Min. ohne Bewegung. Kolpidien noch schwach bewegl. b) ,,	3 Min.
Chinolyläthylamin	a) und b) Paramäcien sofort ohne Bewegung.	Sofort
Naphthyläthylamin	a) und b) ,,	,,
Chinin	a) und b) ,,	,,
(Piperidyläthylamin)	Nicht untersucht.	

Literaturverzeichnis.

1. Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **65**, 504. 1910.
2. Adler, L., Berliner klin. Wochenschr. 1913, S. 969.
3. Bäcker, Deutsche med. Wochenschr. 1905, S. 417.
4. Barger und Dale, Journ. of Physiol. **38**, 1909. **40**, 1910.



5. Biach und Loimann, Versuche über die physiol. Wirkung des Chinolins. Archiv f. Anat. u. Physiol. **86**, 456. 1881.
6. Binz, Experiment. Untersuchungen über das Wesen d. Chininwirkung 1868, S. 17.
7. — Über die Wirkung antiseptischer Stoffe auf die Infusorien der Pflanzenjauche. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1867, S. 308.
8. — Über Chinin und die Malariaamöbe. Berliner klin. Wochenschr. 1891, S. 43.
9. Buchholtz, Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **4**, 53. 1875.
10. Conitzer, Archiv f. Gynäkol. **82**. 1907.
11. Donath, Physiologische und physiologisch-chemische Wirkungen des Chinolins. Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. **14**, 178. 1881.
12. — Beiträge zu den physiologischen Wirkungen und den chem. Reaktionen des Chinolins. Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. **14**, 1769.
13. Engel, Beiträge zur Arzneimittellehre **89**. 1849.
14. Fränkel, Arzneimittelsynthese, 3. Aufl.
15. Grethe, Über die Wirkung verschiedener Chininderivate auf Infusorien. Archiv f. klin. Med. **56**. 189.
16. Jennings, Die niederen Organismen.
17. Jodlbauer und Fürbringer, Über die Wirkungen des γ-Phenylchinaldins und des Methylphosphins. Archiv f. klin. Med. **59**, 154.
18. Kaufmann, Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft **45**, 1805; **46**, 2913; **49**, 2299.
19. Kehrer, Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden inneren Genitalien. Archiv f. Gynäkol. **81**, 160.
20. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen, 2. Aufl.
21. Koch, Mitteilungen aus dem Reichsgesundheitsamt I.
22. Krawkow und Bissemski, Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin 1913, S. 355.
23. Kurdinowski, Klinische Würdigung einiger experim. Ergebnisse, beziehentlich der Physiologie der Uteruskontraktion. Archiv f. Gynäkol. **78**, 34.
24. Läwen und Trendelenburg, Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **51**, 415. **63**, 161.
25. Liebig, Über die Gärung und die Quelle der Muskelkraft. Annalen der Chemie **153**, 152.
26. Magnus, Archiv f. d. ges. Physiol. 1905, S. 108.
27. Mannaberg, Über die Wirkung von Chininderivaten und Phosphinen bei Malariafiebern. Archiv f. klin. Med. **59**, 185.
28. Maurer, Deutsche med. Wochenschr. 1907, S. 173.
29. Meyer und Gottlieb, Lehrbuch der experim. Pharmakologie, 3. Aufl.
30. Moore und Trow, Journ. of Physiol. **22**. 1898.
31. Morgenroth und Halberstaedter, Über die Beeinflussung der experim. Trypanosomeninfektion durch Chinin. Sitzungsber. d. Kgl. Preuß. Akad. d. Wiss. Berlin 1910, S. 732. 1911, S. 30.
32. Niculescu, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **15**, 1. 1912.
33. Peyer, Sur la synthèse de la néoquine. Diss. Genf 1914.
34. Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie, 3. Aufl.
35. Santesson, Über die Wirkung einiger China-Alkaloide auf das isol. Froschherz und den Blutdruck des Kaninchens. Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **32**, 321.
36. Sugimoto, Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **74**, 26. 1913.
37. Tappeiner, Über die Wirkung der Phenylchinoline und Phosphine auf niedere Organismen. Archiv f. klin. Med. **56**, 369.
38. — Archiv f. klin. Med. **59**. 154.
39. Thielemann, Die physiol. Wirkung des Piperidins. Diss. Marburg 1896.
40. Trendelenburg, P., Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **81**, 55. 1917.

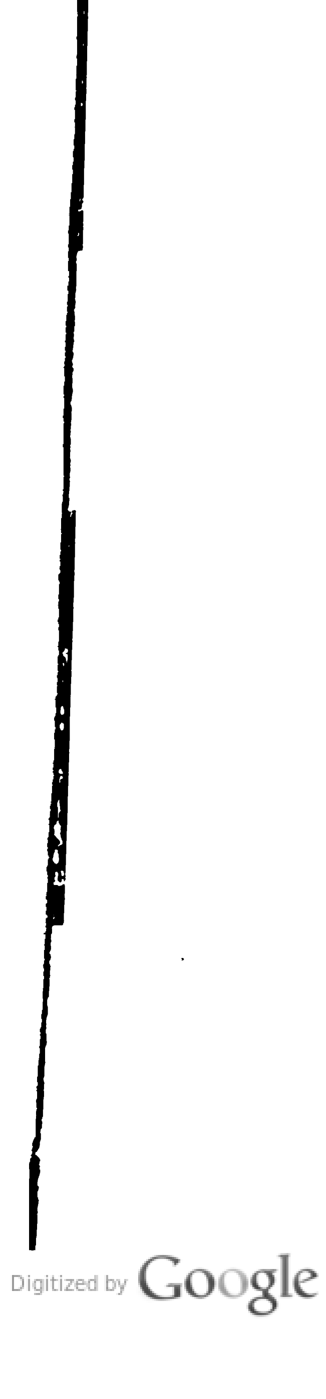


v. Haberer u. Stoerk, Gestielte Nebennierentransplantation.

Verlag von Julius Springer in Berlin.







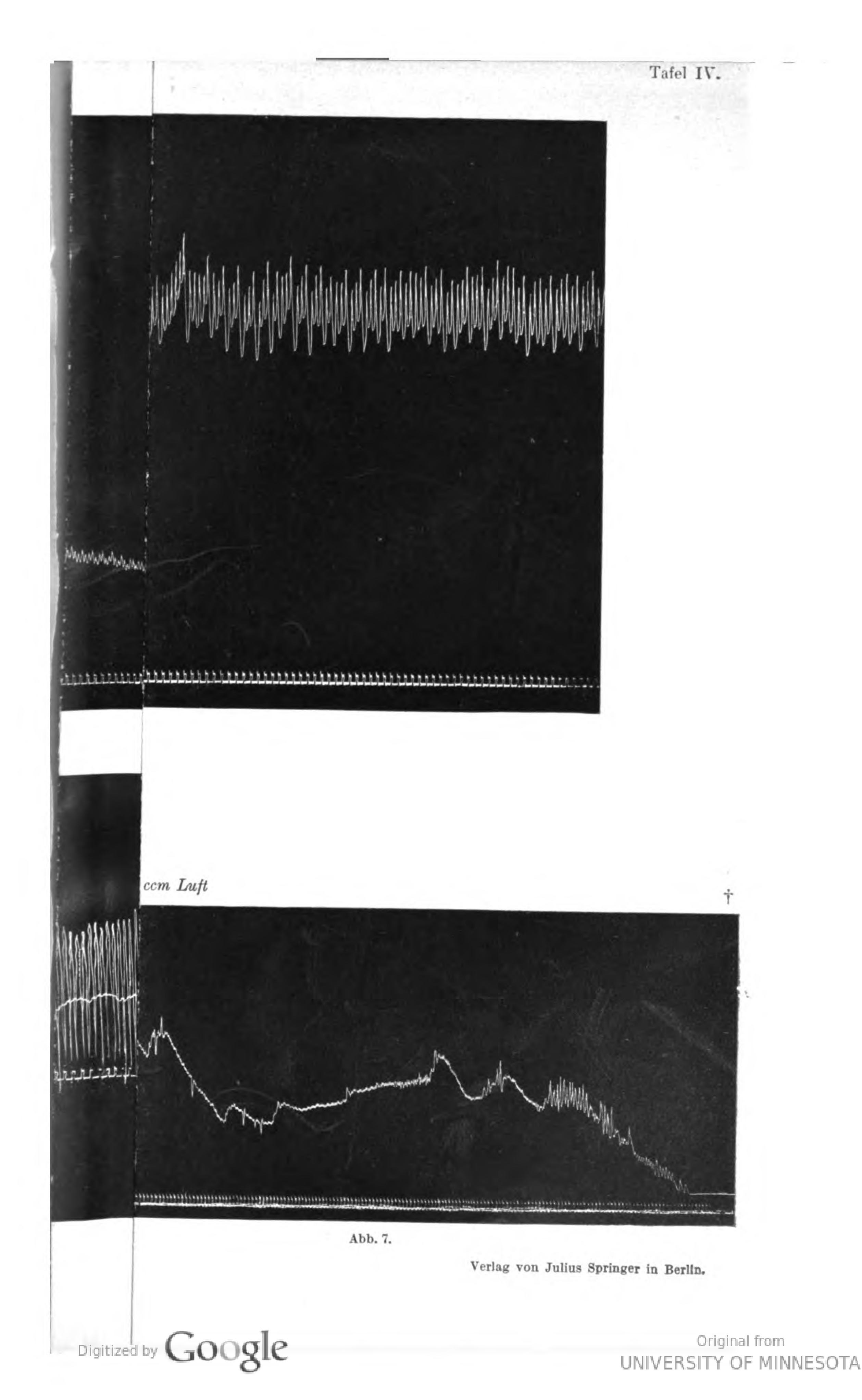


Abb. 7.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

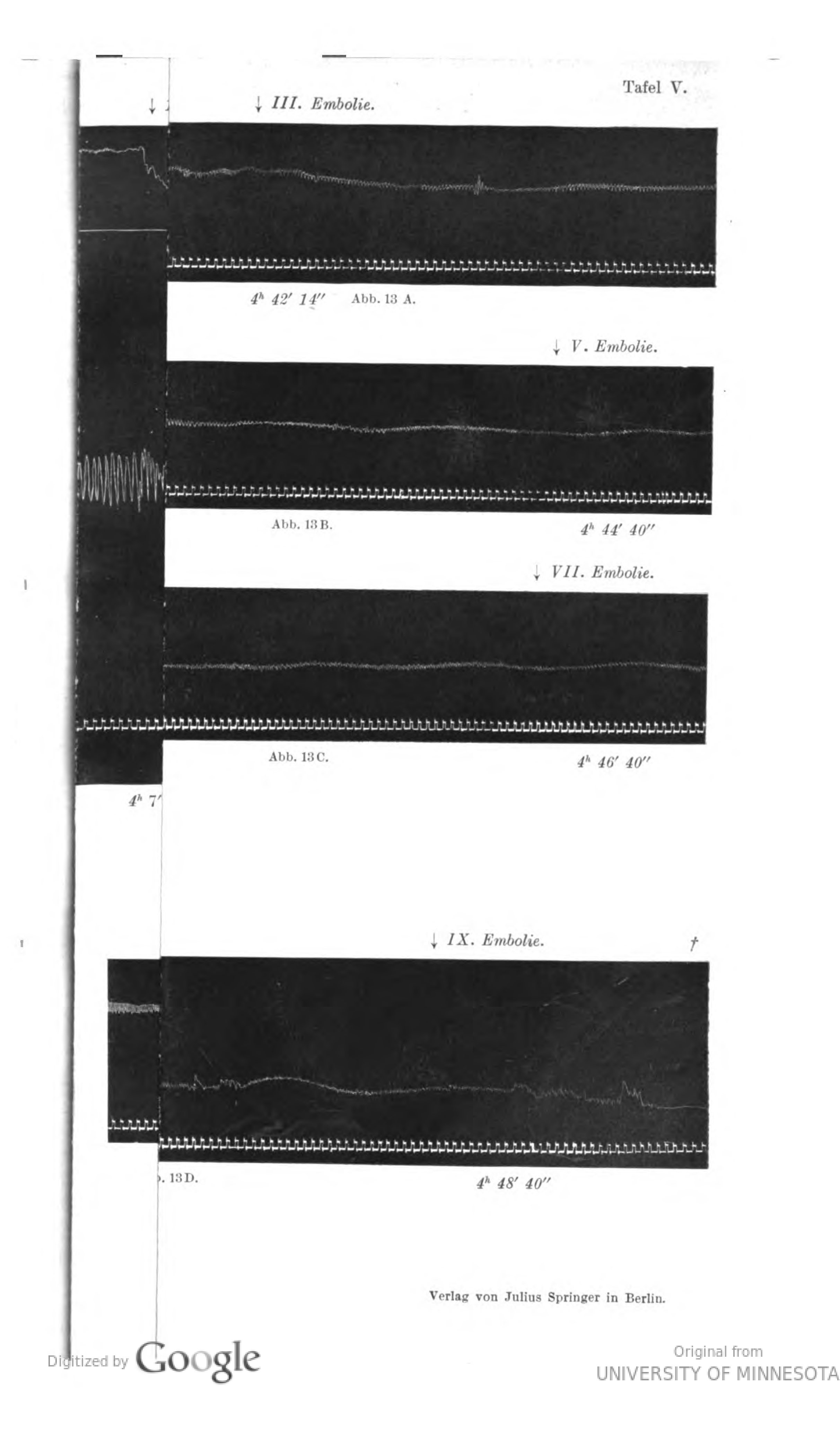


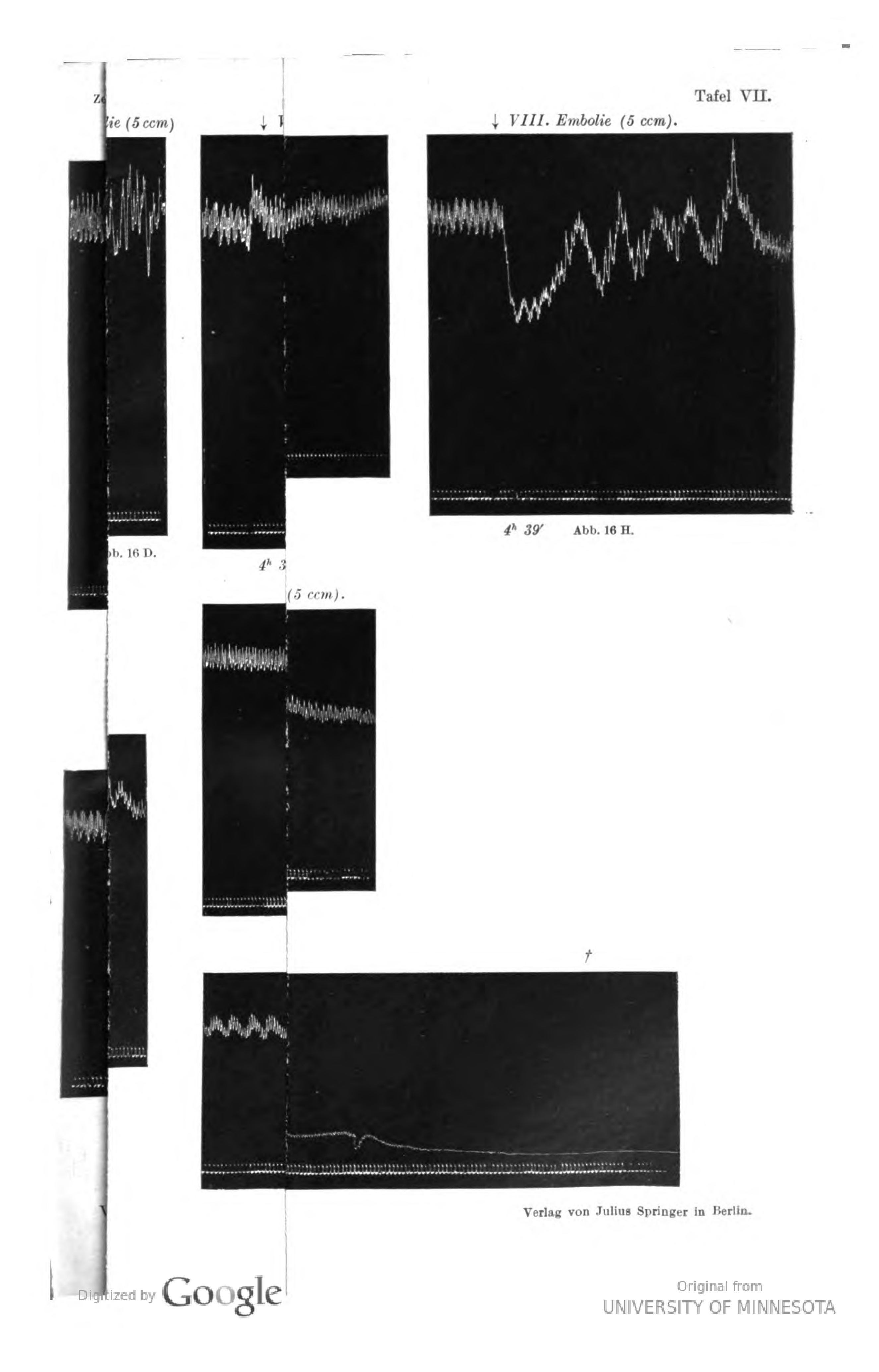
Abb. 13 A.

Abb. 13 B.

Abb. 13 C.

. 13 D.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

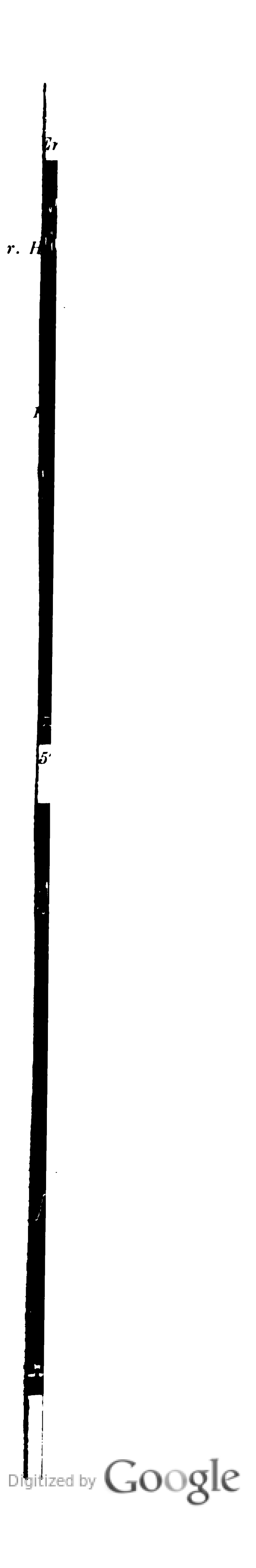


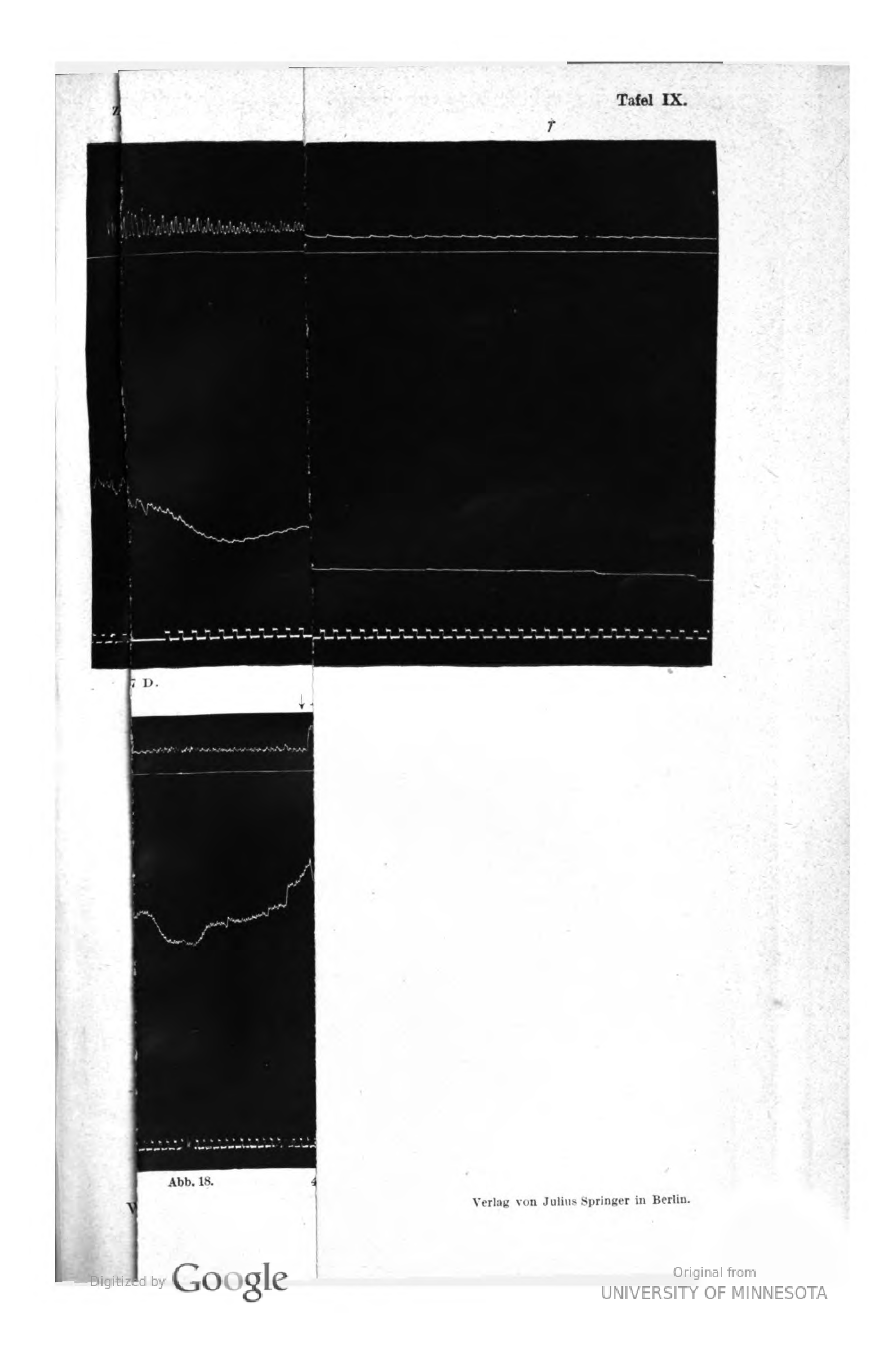
bb. 16 D.

4^h 3

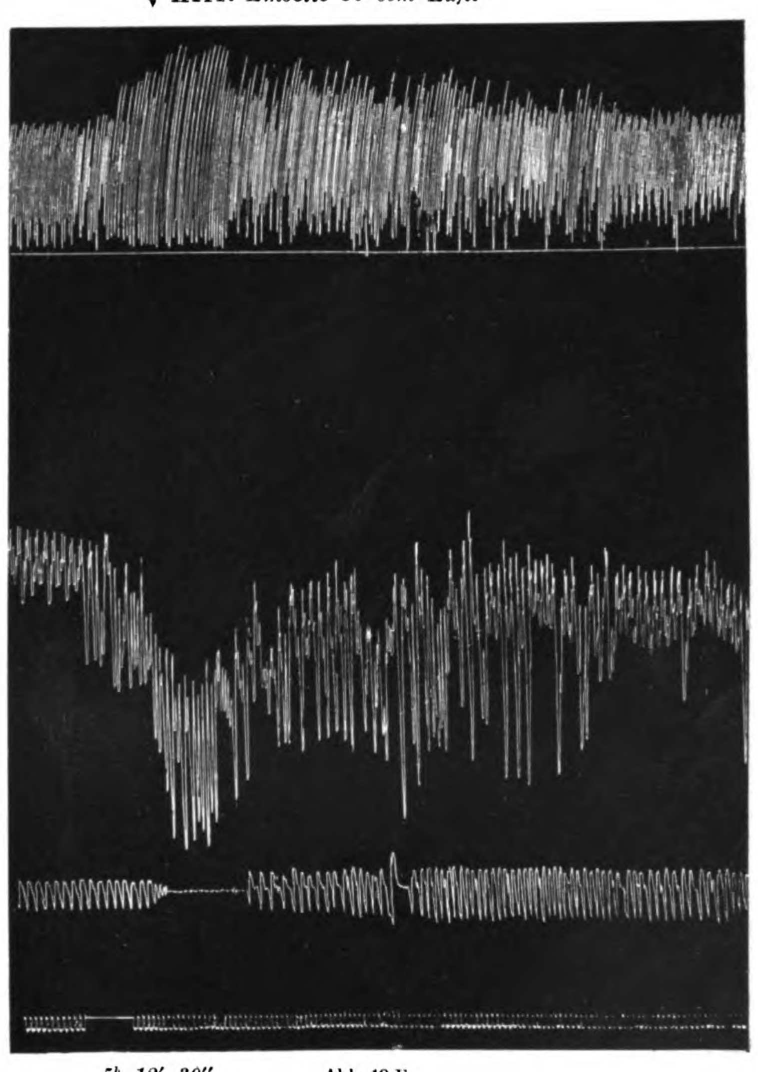
4^h 39′ Abb. 16 H.

Verlag von Julius Springer in Berlin.




Tafel IX.
7 D.
Abb. 18.
Verlag von Julius Springer in Berlin.

↓ *XIII. Embolie 50 ccm Luft.*



5ʰ 12′ 30″ **Abb. 19 E.**

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Tafel XI.

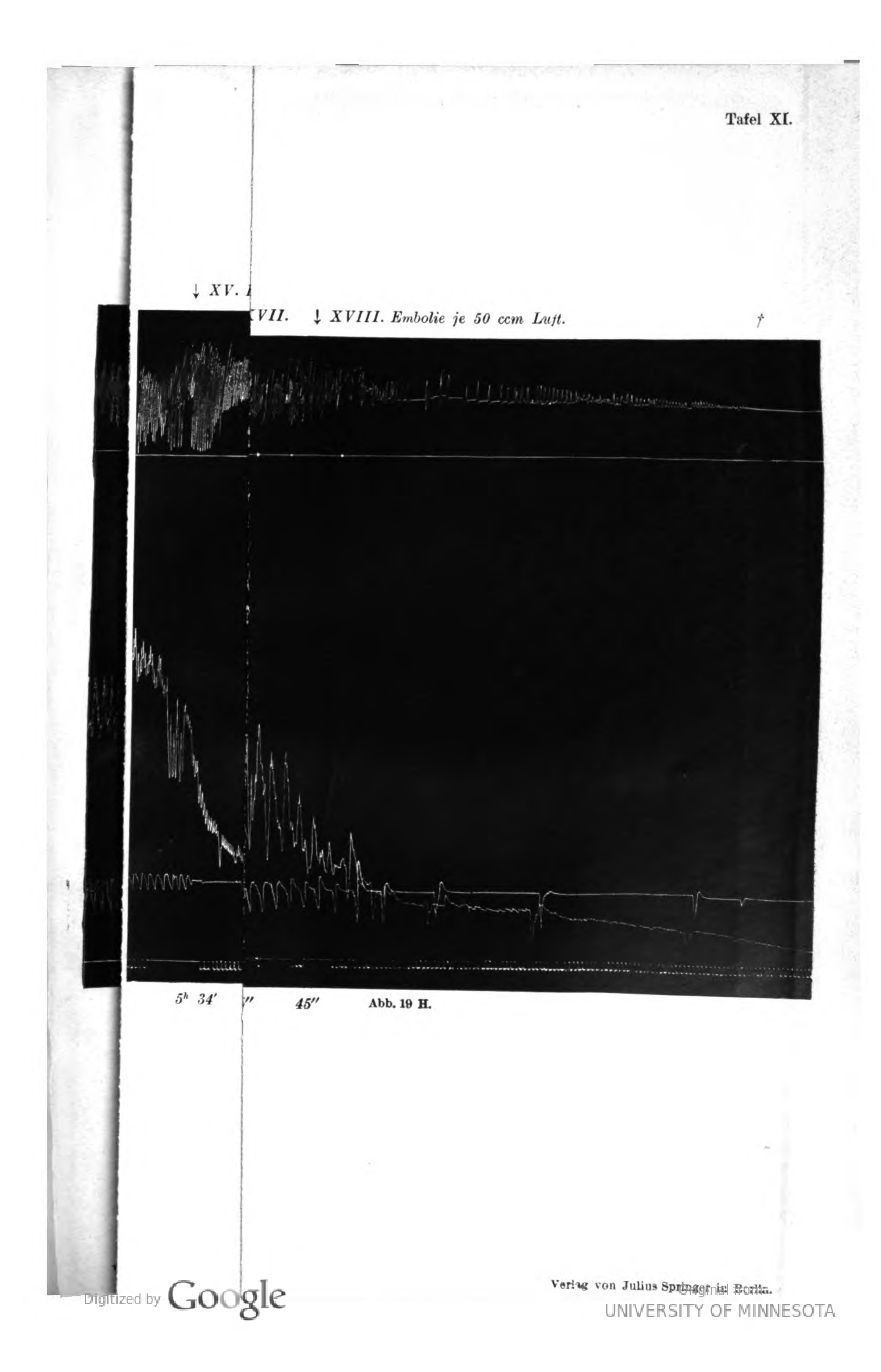


Abb. 19 H.

Verlag von Julius Springer in Berlin.



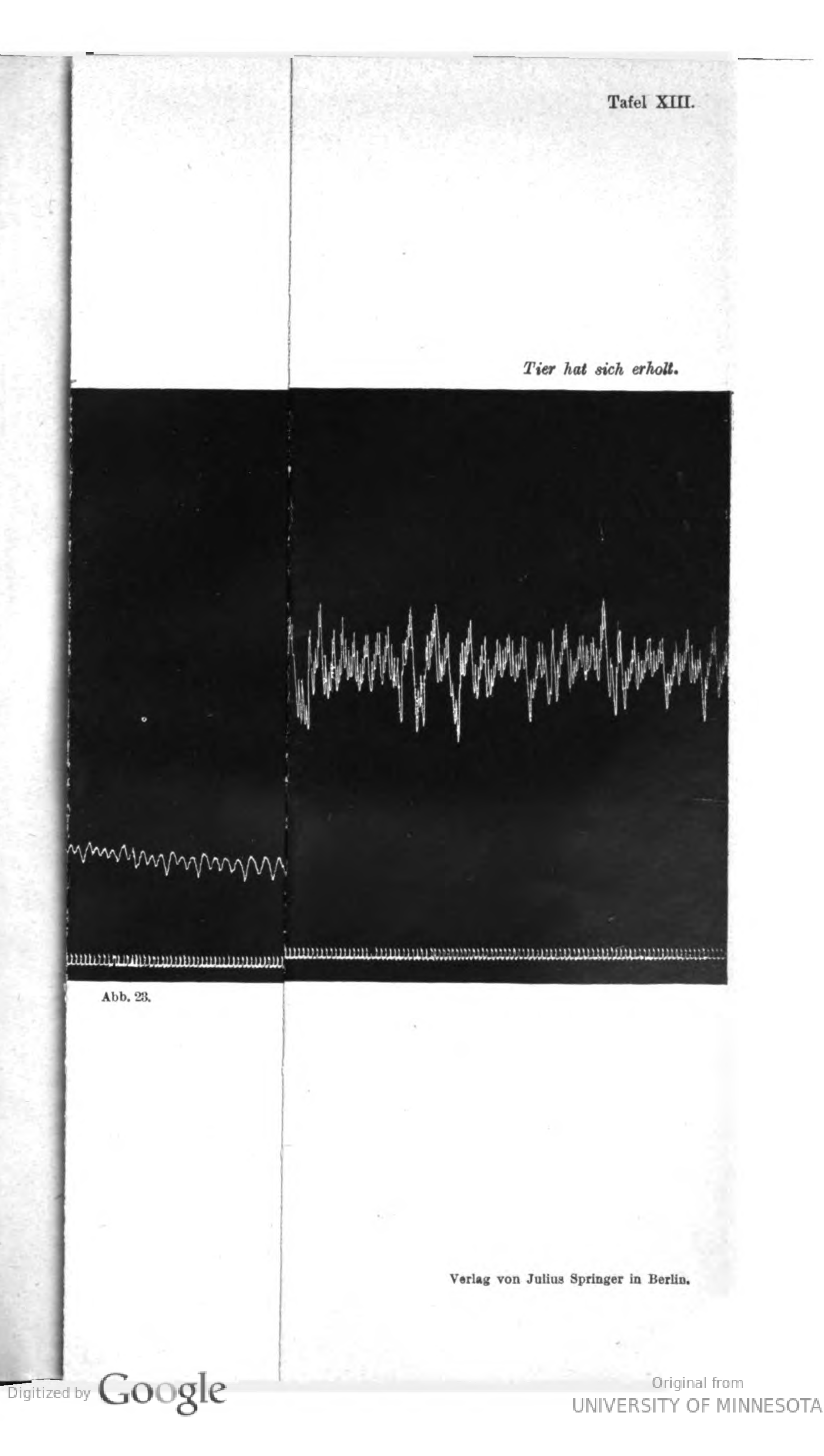


Abb. 23.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Abb. 1 Abb. 2 Abb. 3 Abb. 4

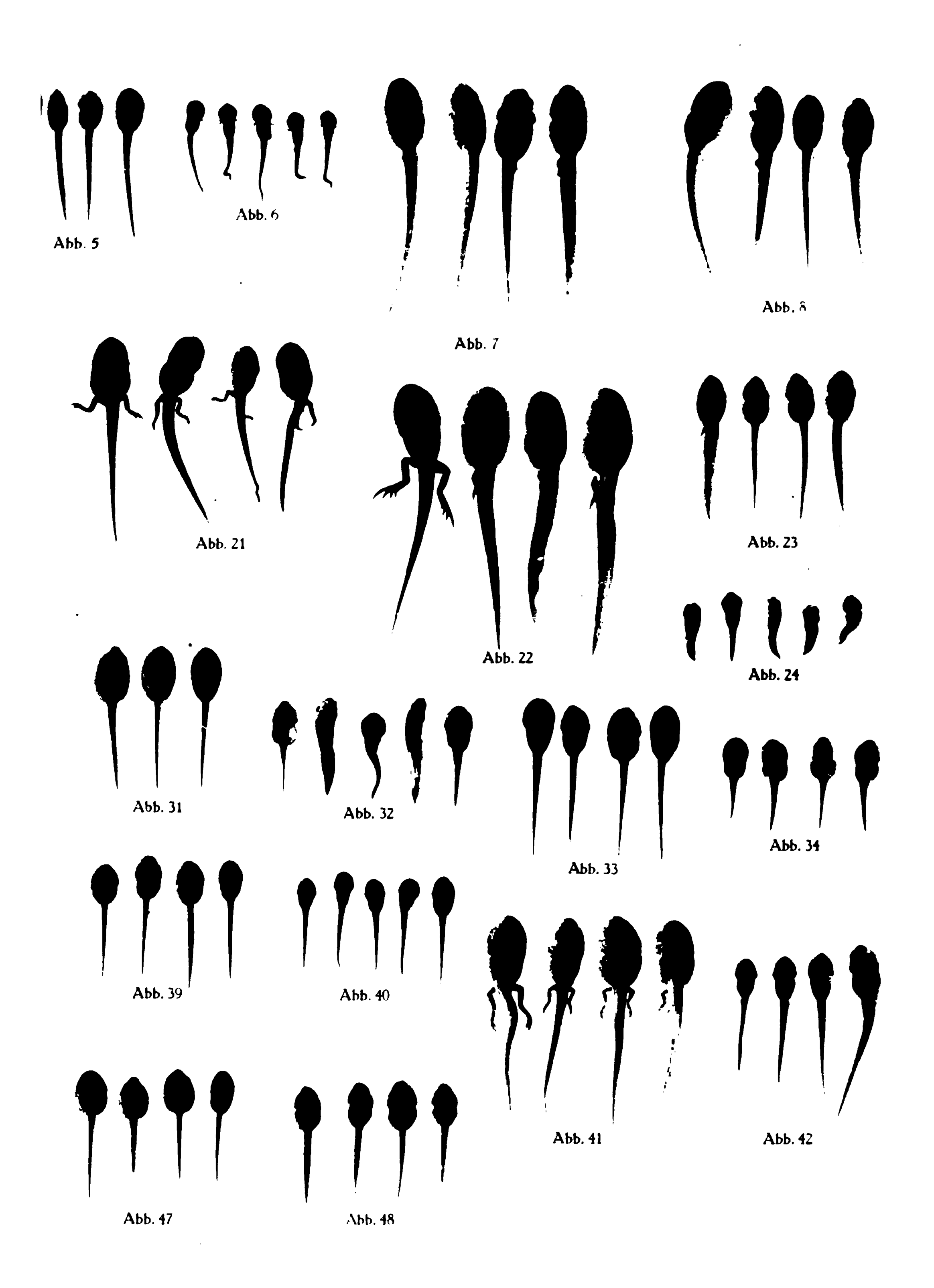
Abb. 9 Abb. 10 Abb. 11 Abb. 12

Abb. 25 Abb. 28 Abb. 29 Abb. 30

Abb. 35 Abb. 36 Abb. 37 Abb. 38

Abb. 43 Abb. 44 Abb. 45 Abb. 46





Verlag von Julius Springer in Berlin

Abb 49 Abb. 50 Abb. 51 Abb. 52

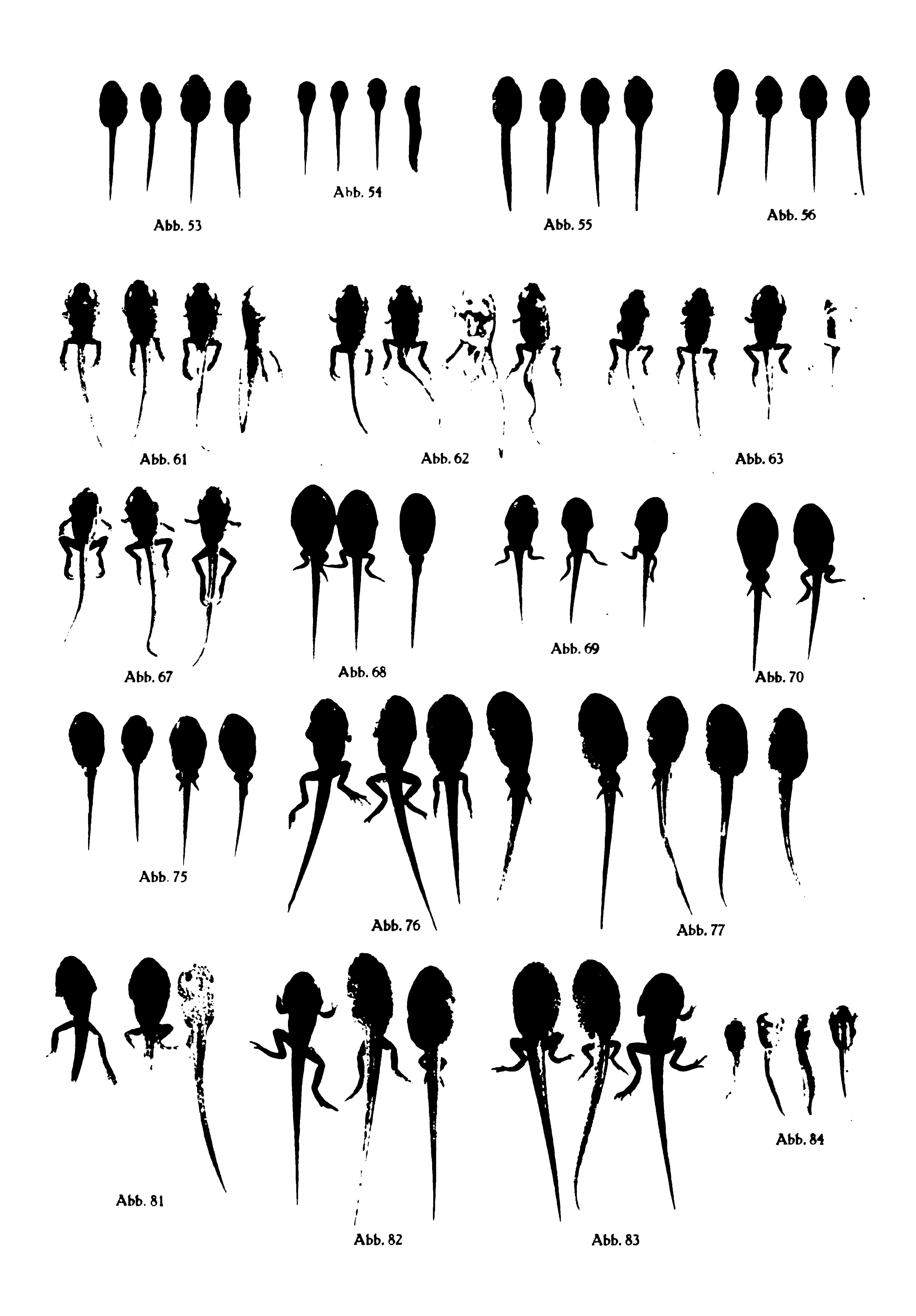
Abb. 57 Abb. 58 Abb. 59 Abb. 60

Abb. 64 Abb. 65 Abb. 66

Abb. 71 Abb. 72 Abb. 73 Abb. 74

Abb. 78 Abb. 79 Abb. 80





Verlag von Julius Springer in Berlin



Abb. 13



Abb. 14

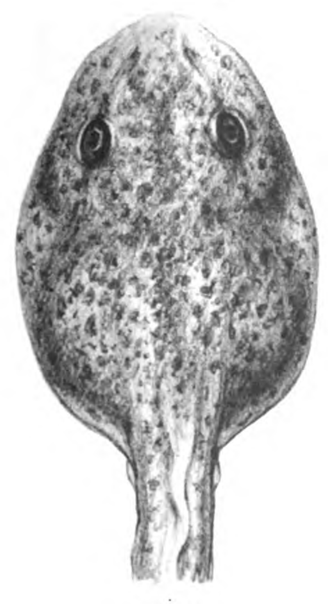


Abb. 15



Abb. 85





Abb. 16

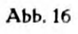




Abb. 17



Abb. 18



Abb. 26



Abb. 19a

Abb. 19b



Abb. 20



Abb. 27

Verlag von Julius Springer in Berlin.



Abb. 90



Abb. 86



Abb. 93

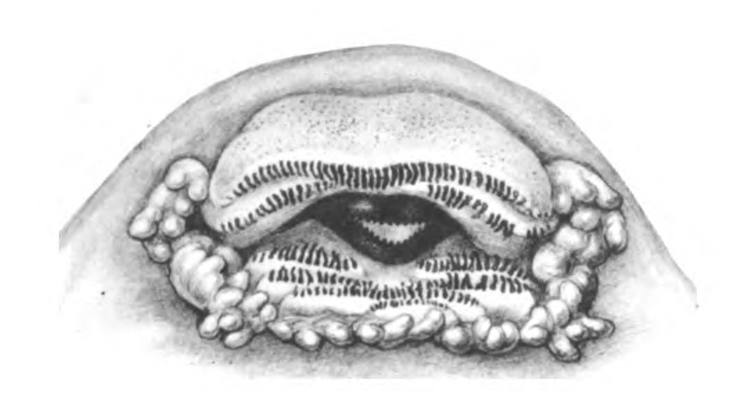


Abb. 87

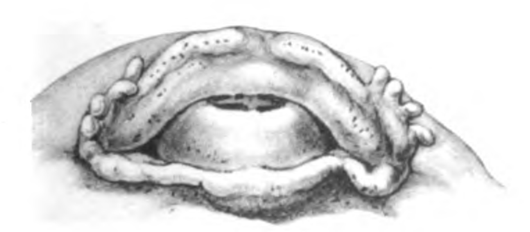


Abb. 88



Abb. 89



Abb. 91

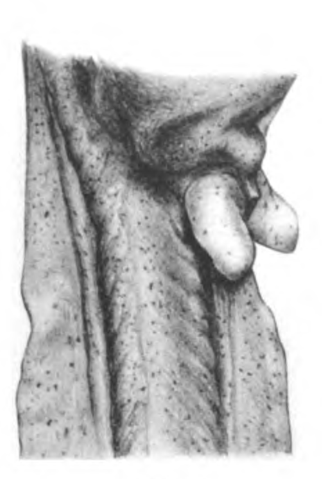


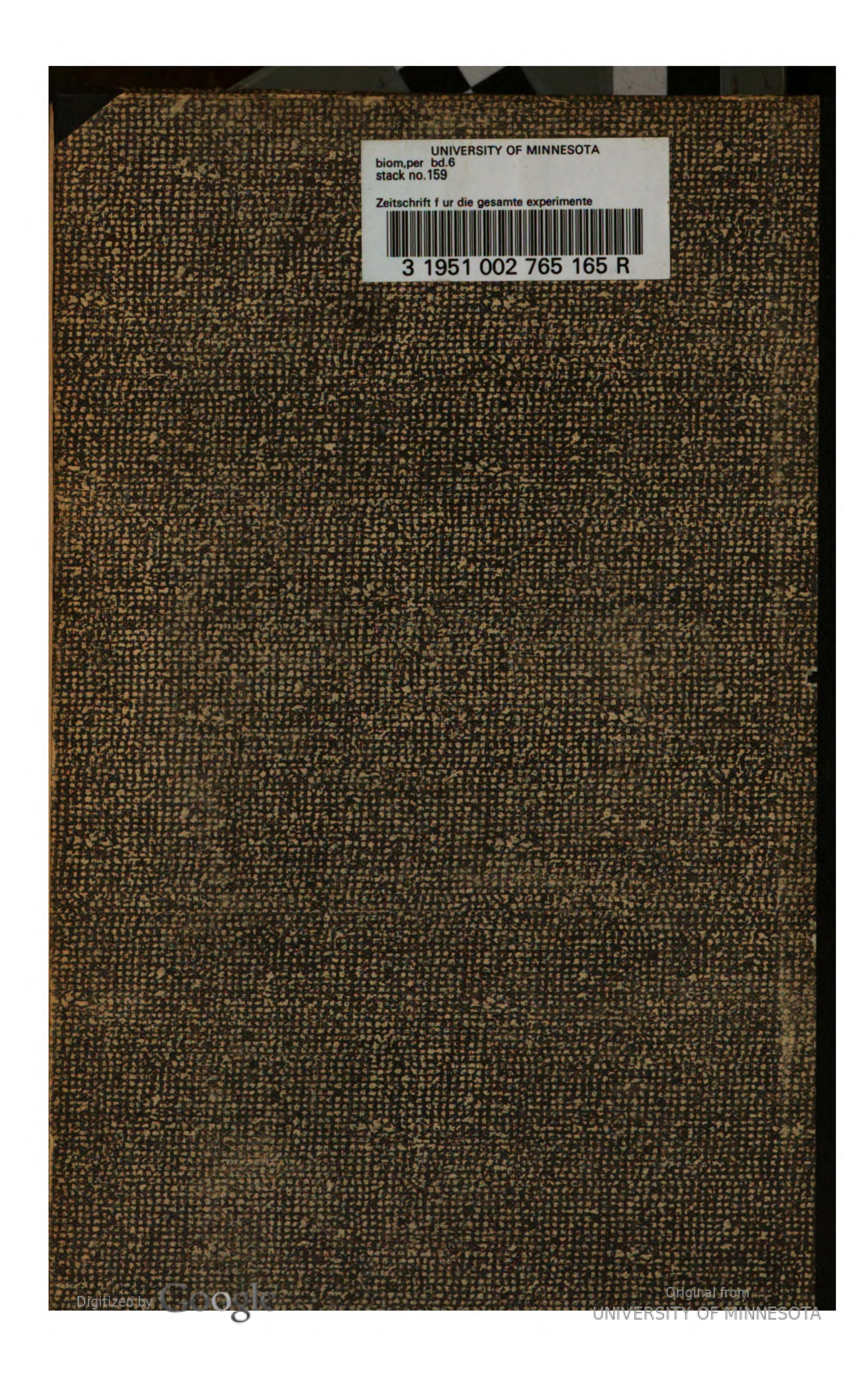
Abb. 92

Verlag von Julius Springer in Berlin








UNIVERSITY OF MINNESOTA
biom,per bd.6
stack no.159
Zeitschrift f ur die gesamte experimente
3 1951 002 765 165 R